



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEURE ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ABOU-BEKR BELKAID - TLEMCCEN

THÈSE

Présentée à :

FACULTE DES SCIENCES – DEPARTEMENT DE CHIMIE

Pour l'obtention du diplôme de :

DOCTORAT EN SCIENCES

Spécialité: *Chimie Organique Appliquée*

Par :

Mme BOUKLI-HACENE Faiza Epouse MERAD

Sur le thème

Etude de l'interaction de quelques sels de métaux avec les sucres en solution aqueuse par modélisation moléculaire

Soutenue publiquement le 04 Juin 2016 à Tlemcen devant le jury composé de :

Mr TABTI Boufeldja	Professeur	Université de Tlemcen	Président
Mr GHALEM Said	Professeur	Université de Tlemcen	Directeur de thèse
Mme BENYAROU Meriem	Professeur	Université de Tlemcen	Co-Directeur de thèse
Mr AOUNITI Abdelouhad	Professeur	Université d'Oujda -Maroc	Examineur
Mr HAREK Yahia	Professeur	Université de Tlemcen	Examineur
Mr BAHMANI Abdallah	Professeur	Université d'Oran	Examineur

*Laboratoire Substances Naturelles et Bioactives (LASNABIO),
BP 119, 13000 Tlemcen - Algérie*

Dedicaces

Je dédie ce travail à

La mémoire de mon père.

*Ma très chère mère pour l'amour, la tendresse et le soutien qu'elle
m'a apportés, grâce à elle je suis arrivée à devenir ce que je suis*

Mon époux et mes chères enfants

Mon frère

Tous ceux qui me sont chers

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier vivement Monsieur le Professeur **Said GHALEM** , de m'avoir accueilli et permis de réaliser ma thèse de Doctorat sous sa direction, au sein de son laboratoire de substances naturelles et bioactives (LASNABIO).

Qu'il trouve ici le témoignage et l'expression de ma gratitude pour les conseils et les encouragements qu'il m'a toujours prodigué et son aide précieux jusqu'a l'aboutissement de la réalisation de ce travail.

J'adresse l'expression de mon profond respect et ma gratitude à Monsieur Boufeldja TABTI Professeur à l'Université Aboubekr Belkaid de Tlemcen pour l'honneur qu'il m'a fait en acceptant de présider le jury de ma thèse.

Je tiens à exprimer mes plus sincères remerciements à Monsieur Yahia HAREK, Professeur à l'Université Aboubekr Belkaid de Tlemcen, pour avoir bien voulu juger ce travail.

J'exprime ma profonde et respectueuse gratitude à madame Meriem BENYAROU, Professeur à l'Université Aboubekr Belkaid de Tlemcen en tant que co -directeur de thèse et aussi de bien vouloir juger mon travail.

Je tiens à remercier sincèrement Monsieur Abdelouahad AOUINTI, Professeur à l'Université Med 1^{er} d' oujda, d'avoir bien accepté d'examiner mon travail.

Je remercie également Monsieur Abdellah BAHMANI, Professeur au centre universitaire de Ain temouchent , pour avoir aimablement accepté de participer à ce jury.

Mes remerciements s'adressent également à Monsieur Abdelaziz SOUIZI, Professeur à l'université de Kenitra de bien vouloir m'autoriser à passer un séjour au sein de son laboratoire.

J'adresse mes remerciements respectueux à Monsieur Abdelkader CHOUIH Professeur à l'Université de Mostaganem, pour son aide dans l'interprétation des rayons X.

Mes vifs remerciements s'adressent à Madame Leila CHERIF, Professeur à l'Université Aboubekr Belkaid de Tlemcen pour les informations qu'elle m'apporter à propos des rayons X.

Je remercie Monsieur Boufatah, technicien de laboratoire à l'université Aboubekr Belkaid de Tlemcen pour avoir m'aider à effectuer des mesures conductimétriques.

Enfin mes remerciements seront adressés à tous les membres de laboratoire LASNABIO; ainsi à B. Benmansour, et à tous ce qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

LISTE DES TABLEAUX

CHAPITRE II

Tableau 1: Valeurs de conductivité molaire ionique dans l'eau à 25°C.....	29
Tableau 2 : Classement des acides et bases de Lewis.....	33
Tableau 3 : Classement des bases de Lewis.....	33

CHAPITRE IV

ETUDE DFT DE L'INTERACTION DE Cu(II), Zn(II), Sn(II) AVEC LES SUCRES EN SOLUTION AQUEUSE

Tableau 1 : Energies HOMO and LUMO, potentiel chimique (μ), potentiel d'ionisation (I), affinité électronique (A), nucléophilie global (N)	69
Tableau 2: Populations NPA pour L_3 neutre, cationique, anionique, les indices de Fukui; nucléophilie locale et l'électrophilie locale.....	70
Tableau 3: Populations NPA pour L_2 neutre, cationique, anionique, les indices de Fukui; nucléophilie locale et l'électrophilie locale	70
Tableau 4: Populations NPA pour L_1 neutre, cationique, anionique, indices de Fukui; nucléophilie locale N_K et l'électrophilie locale W^+	71
Tableau 5: Résumé des indices de nucléophilie locale, indice de fukui et électrophilie locale.....	71
Tableau 6: Dureté absolue (η), électronégativité (χ) pour l'acide (A) et la base (B) respectivement, Transfert de charge (ΔN) et l'écart d'énergie (ΔE).....	73

ETUDE THEORIQUE DE L'INTERACTION DES METAUX LOURDS AVEC LES CARBOHYDRATES EN SOLUTION AQUEUSE

Tableau 1 : HOMO and LUMO energies, potential chimique (μ), nucleophilicité global (N) and energie gap ΔE	77
Tableau 2: Fukui indices, nucleophilicité local N_k and electrophilicité local W^+	77
Tableau 3: Dureté absolue (η), électronégativité (χ) pour l'acide (A) et la base (B) respectivement, ΔN et ΔE	79

Docking Moléculaire

Tableau 1: Propriétés des cavités.....	85
Tableau 2 : Résultats des interactions des ligands L ₁ , L ₂ , L ₃ avec le site de l' α-amylase.....	85
Tableau 3 : Distances entre les résidus du site actif et les OH du ligand L ₃	86
Tableau 4: Résultats du Docking moléculaire des complexes de Sn (II) avec l'α-amylase.....	88
Tableau 5: Différentes interactions des complexes de Sn(II) avec le résidu du site actif.....	88
Tableau 6 : Résultat du Docking moléculaire des complexes de Zn (II) avec l'α-amylase.....	89
Tableau 7 : Différentes interactions des complexes de Zn(II) avec le résidu du site actif.....	90

Synthèse des complexes

Tableau 1: Tests de solubilité sur les ligands L ₂ , L ₃ et leurs complexes correspondants.....	93
Tableau 2: Points de fusion.....	94
Tableau 3 : Rendements.....	94
Tableau 4 : Conductivités mesurées dans H ₂ O (10 ⁻³ M) à t=32°C	94
Tableau 5 : Bandes Caractéristiques IR- TF saccharose et ses complexes.....	97
Tableau 6: Bandes Caractéristiques IR- TF Glucose et ses complexes	97
Tableau 7: Déplacements chimiques RMN ¹³ C du saccharose, complexes correspondants.....	98
Tableau 8 : Déplacements chimiques RMN ¹³ C du saccharose, complexes correspondants.....	99
Tableau 9: Données de maille des diverses complexes.....	101

LISTE DES FIGURES

CHAPITRE I

Figure 1 : Illustration des termes liés utilisés dans le champ de forces: (a) termes associés aux liaisons covalentes, aux angles de valence et de torsion ; (b) terme de dièdre impropre ;(c) terme d'Urey-Bradley.....6

CHAPITRE II

Figure 1 : Variation de l'énergie(E) du système en fonction du nombre total d'électrons (N).....35
Figure 2: Variation des potentiels chimiques des deux espèces A et B lors d'une réaction36

CHAPITRE III

Sucres

Figure 1: Représentation de Fisher.....51
Figure 2 : Représentation de Fisher de diastéréoisomères, d'énantiomères et d'épimères.....51
Figure 3 : réaction de formation d'un hémiacétal.....52
Figure 4 : Représentation des anomères de glucose selon les projections de Fisher et d'Haworth.....53
Figure 5 : Différents anomères du glucopyranose et de glucofuranose.....54
Figure 6 : Fructofuranose et fructopyranose.....55

Métaux

Figure 1 : complexe de Cu(II) avec l'acide glutamique.....57
Figure 2 : Complexe de Hg(II) avec un dérivé glucosé.....59
Figure 3 : complexe de Sn(IV) avec un dérivé de lactose.....60
Figure 4: Di- n-butystannolane.....60

CHAPITRE IV

ETUDE DFT DE L'INTERACTION DE CU(II), ZN(II), SN(II) AVEC LES SUCRES EN SOLUTION AQUEUSE

Figure 1 : Structures des ligands L ₁ , L ₂ , L ₃ optimisés par B3LYP/6-31G(d)	67
Figure 2 : Densités HOMO et LUMO calculées avec la méthode B3LYP/6- 31G (d) pour les ligands L ₁ , L ₂ , L ₃	68
Figure 3: Potentiel électrostatique moléculaire (MEP) a) Région rouge : le site est riche en électrons, b) Région bleu : le site est déficient en électrons, c) Région jaune: le site est pauvre en électrons, d) Région vert: neutre.....	72

ETUDE THEORIQUE DE L'INTERACTION DES METAUX LOURDS AVEC LES CARBOHYDRATES EN SOLUTION AQUEUSE

Figure 1 : Structures des ligands optimisés L ₄ , L ₅ , L ₆ calculés par B3LYP/6-31G(d).....	76
---	----

Docking moléculaire

Figure 1 : α -amylase sous forme monomère.....	84
Figure 2 : α -amylase simplifié.....	84
Figure 3 : structure des ligands L ₁ : fructose, L ₂ : Glucose, L ₃ : saccharose.....	84
Figure 4 : Cavités 1et 2- ligand L ₃	87
Figure 5 : Différents modèles d'interaction du L ₃ _Sn avec les résidus du site actif.....	89
Figure 6 : Différents modèles d'interaction du L ₃ _Zn avec le résidu du site actif.....	90

Synthèse des complexes

Figure 1 : Spectres IR- TF du ligand L ₂ et ses complexes.....	95
Figure 2 : Spectres IR-TF du ligand L ₃ et ses complexes.....	96
Figure 3: Saccharose.....	98
Figure 4 : Glucose.....	99
Figure 5: Absorbance en fonction de longueur d'onde pour les complexes de saccharose...	100
Figure 6: Absorbance en fonction de longueur d'onde pour les complexes de glucose.....	100

LISTE DES ABREVIATIONS

ΔE : l'écart de l'énergie

ΔN : transfert de charge

DFT : Théorie de densité fonctionnelle

DMSO : Diméthylsulfoxyde

DRX : Diffraction des rayons X

δ : déplacement chimiques en RMN

GAP : HOMO-LUMO

Ins: insoluble

IR-TF : infra-rouge à transformée de fourrier

L₁: Fructose

L₂: Glucose

L₃: saccharose

L₄: ribose

L₅: fucose

L₆: maltose

RMN ¹³C : résonance magnétique nucléaire

S : soluble

UV-Visible: ultra violet visible

SOMMAIRE

Liste des tableaux	
Liste des figures	
Liste des abréviations	
INTRODUCTION GENERALE.....	01
Références.....	03

CHAPITRE I : METHODES DE MODELISATION MOLECULAIRE

Introduction.....	04
I. Mécanique moléculaire.....	04
I.1 Champs de force.....	05
I.2 Champs de force utilisés en mécanique moléculaire.....	07
I.3 Minimisation de l'énergie.....	08
II. Méthodes quantiques	09
II.1 Méthodes semi empiriques.....	10
II.2 Méthodes de champ auto cohérent (SCF).....	11
II.2.1 Méthode ad-initio.....	11
II.2.2 Méthode Hatree-Fock (HF).....	11
II.2.3 Méthode post Hatree-Fock.....	12
II.2.4 Méthode de Hatree-Fock-Roothan.....	12
II.3 Méthode post SCF.....	13
II.4 Méthodes de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT).....	13
III. Docking moléculaire.....	14
III.1 Le récepteur.....	15
III.2 Les ligands.....	16
III.3 Programme du docking moléculaire.....	16

III.4 Le Docking : Du Docking rigide vers l'introduction de la flexibilité.	17
Références.....	18

CHAPITRE II : METHODES D'ETUDE DE COMPLEXES

Introduction.....	23
I. Spectroscopie infrarouge.....	23
II.Spectroscopie d'absorption UV-VISIBLE.....	24
II. Spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (RMN).....	24
III. Spectroscopie de résonance Raman.....	25
IV. Résonance paramagnétique électronique (RPE).....	25
V. Diffraction par rayon X (DRX).....	26
V.1 Méthode dite de Rietveld.....	27
V.2 Principe.....	27
VI. Conductivité.....	27
VI.1 Conductivité molaire ionique.....	27
VII. Approches théoriques.....	29
VII.1 La théorie des orbitales moléculaires frontières (FMO).....	29
VII.2 Théorie de l'état de transition.....	30
VII.3 Principe HSAB (hard and soft, acides and bases) global.....	31
VII.3.1 Concepts chimiques de réactivité résultant du principe HSAB.....	34
a. Potentiel chimique électronique μ	34
b. Potentiel d'ionisation I	34
c. Affinité électronique A	34
d. Dureté absolue	36
e. Mollesse absolue	37
VII.3.2 Principe de la dureté maximale MHP	38

VII.4 Concepts chimiques et indices de réactivité dérivant de la DFT.....	38
VII.4.1 Concepts et indices globaux de réactivité	38
VII.4.2 Les bases de DFT fondamentale	39
VII.4.2.1 Premier théorème de hobenberg et kohn.....	39
VII.4.2.2 Deuxième théorème de hobenberg et kohn.....	39
a. Electronégativité et potentiel chimique électronique....	40
b. Dureté et mollesse chimiques	40
c. Electrophilie globale	41
d. Indice de nucléophilie globale	41
VII.4.3 Indices locaux de réactivité dérivant de la DFT	
Conceptuelle.....	42
a. Fonction de Fukui	42
b. Mollesse locale	43
c. Electrophilie locale	43
d. Nucléophilie locale	44
Références.....	45

CHAPITRE III : LES SUCRES ET LES METAUX

Introduction.....	48
III.1 Les sucres	49
I. Rappel sur les sucres	49
I.1 Les oses	49
I.2 Les osides	49
I.2.1 Les holosides	49
I.2.2 Les hétérosides	50
II. Les sucres simples	50
II.1 Structure des sucres simples.....	50
II.2 Structures des sucres cycliques	52

III.2 Les métaux	56
Introduction.....	56
I. Complexe de cuivre	56
II. Complexe de zinc	58
III. Complexe de mercure	59
IV. Complexe d'étain	59
Partie expérimentale	
Techniques expérimentales.....	61
I.1 Synthèse des complexes du Cu (II) avec les ligands	62
I.1.1 Complexe de glucose Cu (II)	62
I.1.2 Complexe de fructose Cu (II)	62
I.1.3 Complexe de saccharose Cu (II)	62
I.2 Synthèse des complexes de Zn (II) avec les ligands	62
I.2.1 Complexe de glucose Zn (II)	62
I.2.2 Complexe de fructose Zn (II)	62
I.2.3 Complexe de saccharose Zn (II)	63
I.3 Synthèse des complexes de Sn (II) avec les ligands	63
I.3.1 Complexe de glucose Sn (II)	63
I.3.2 Complexe de fructose Sn (II)	63
I.3.3 Complexe de saccharose Sn (II)	63
Références.....	64

CHAPITRE IV : RESULTATS ET DISCUSSION

Partie I. Etude par DFT	66
ETUDE DFT DE L'INTERACTION DE CU(II), ZN(II), SN(II) AVEC LES SUCRES EN SOLUTION AQUEUSE	
Introduction.....	66

I. Méthodologie des calculs	67
II. Prédiction des réactivités relatives	67
III. Prédiction des sites d'attaque	69
IV. Représentation du potentiel électrostatique moléculaire (MEP)	72
V. Transfert de charge ΔN et l'écart de l'énergie ΔE	73
V. Comparaison des résultats entre ligand (donneur) et métal accepteur...	74
V.1 Comparaison entre le même métal et différents ligands	74
V.1.1. Interprétation pour le transfert de charge ΔN	74
V.1.2 Interprétation de l'écart de l'énergie ΔE	74
I.6.2 Comparaison entre le même ligand et les différents métaux...	74
I.6.2.1 Interprétation pour le transfert de charge ΔN	74
I.6.2.2 Interprétation pour l'écart de l'énergie ΔE	75
Conclusion	75
ETUDE THEORIQUE DE L'INTERACTION DES METAUX LOURDS AVEC LES CARBOHYDRATES EN SOLUTION AQUEUSE.....	
I. Méthodologie des calculs	76
II. Prédiction de la réactivité relative	77
III. Prédiction des sites d'attaque.....	77
IV. Transfert de charge ΔN et l'écart de l'énergie ΔE	78
V. Comparaison des résultats entre ligand (donneur) et métal accepteur....	79
V .1 Comparaison entre le même métal et différents ligands	79
V.1.1 Interprétation pour le transfert de charge ΔN	79
V.1.2 Interprétation de l'écart de l'énergie ΔE	79.
V.2. Comparaison entre le même ligand et les différents métaux...	80
V.2.1 Interprétation pour le transfert de charge ΔN	80
V.2.2 Interprétation pour l'écart de l'énergie ΔE	80
Conclusion.....	80

Références.....	81
Partie II. Docking moléculaire	83
Introduction.....	83
I. Résultats et discussion.....	83
I.1 Les étapes avant Docking	83
I.1.1 Préparation de l'enzyme de α -amylase	83
I.1.2 Préparation des inhibiteurs	84
I.1.3 Optimisation des inhibiteurs	85
I.2 Docking moléculaire	85
I.2.1 Energie d'interaction	85
I.2.2 Préparation des complexes métalliques.....	87
I.2.2.1 Programme EMO	87
I.2.2.2 Docking des complexes d'étain avec α -amylase	88
I.2.2.3 Docking des complexes de zinc avec α -amylase	89
Conclusion	91
Références.....	92
Techniques expérimentales.....	
Partie III. Synthèse des complexes	93
Introduction.....	93
II. Propriétés physiques	93
III.Caractéristiques par méthodes spectroscopiques.....	94
III.1. Spectroscopie IR-TF.....	94
III.2. Spectroscopie RMN ^{13}C	98
III.3. Spectroscopie UV-Visible et analyse DRX.....	100
Références.....	103
Conclusion Générale.....	104
Annexe	

Spectre RMN ^{13}C du saccharose

Spectre RMN ^{13}C du saccharose-Sn

Spectre RMN ^{13}C du glucose-Zn

Spectre RMN ^{13}C du glucose-Sn

Spectre DRX poudre du saccharose-Cu

Spectre DRX poudre du saccharose-Zn

Spectre DRX poudre du saccharose-Sn

Spectre DRX poudre du glucose-Cu

Spectre DRX poudre du glucose-Zn

Spectre DRX poudre du glucose-Sn

INTRODUCTION GENERALE

Introduction

L'amalgame dentaire a été mis au point au XIX^{ème} siècle pour remplacer l'usage de l'or dans les soins des caries. En raison de la toxicité du mercure connue depuis l'antiquité, de nombreux dentistes et médecins se sont très tôt opposés à cette utilisation ; mais les « plombages » se sont peu à peu banalisés grâce à leur faible coût et à la rapide augmentation du nombre de caries résultant des changements alimentaires ces dernières décennies.

L'amalgame autrefois utilisé en médecine dentaire pour la confection des restaurations dentaires, est constitué d'environ 50 % de mercure et de 50% d'un mélange d'argent, de zinc, d'étain et de cuivre [1, 2]. Ces dispositifs métalliques sont amenés à séjourner dans la cavité buccale pour de longues périodes. En contact permanent avec la salive et les fluides tissulaires, ils sont soumis à des effets chimiques, mécaniques et thermiques. Ces derniers changent l'apparence et les propriétés de la restauration dentaire en engendrant le processus de corrosion par la libération des ions métalliques [3].

L'environnement buccal qui est particulièrement favorable à la corrosion, celle-ci est principalement de type électrochimique et la salive joue le rôle d'électrolyte, cela est due aux variations de température (repas chauds, froids), et de pH (2 à 11) [4].

Les phénomènes de corrosion sont appréciés par le clinicien sur des données qualitatives : ternissement des restaurations, dégradation des bords, modification des teintes tissulaires, des sensations de brûlures ou de goût métallique décrit par le patient [5].

En dépit d'un certain nombre de défauts (caractère inesthétique, absence d'adhésion aux tissus dentaires, dégradation par corrosion électrochimique au niveau de la cavité buccale). Il conserve à l'heure actuelle, après plus de 150 ans d'utilisation clinique et de travaux de recherche, un large champ d'application [6].

Afin de résoudre des problèmes de corrosion [7-12], nous sommes particulièrement intéressés à l'étude de l'interaction des sucres avec les ions métalliques, au sein de la cavité buccale. Dans ce cadre, des études de diffusion et de conductimétrie ont été menées au préalable, par Ribiero *et col* [13].

Pour cela on se propose d'étudier l'interaction des ions métalliques avec les sucres afin d'élucider les différents mécanismes relatifs aux différentes structures engendrées suite à ces interactions. L'objectif de notre recherche réside en une étude théorique par modélisation moléculaire en l'occurrence la DFT; le Docking moléculaire à l'aide du logiciel Molegro (Molegro Virtual Docker version 2012), afin de prévoir la stabilité des entités engendrées par ces mécanismes. L'étude a été complétée par la synthèse et caractérisation de complexes de métaux.

Ce mémoire comporte quatre chapitres :

Le premier chapitre passe en revue les différentes méthodes de modélisation moléculaire retenues pour la réalisation de ce travail de recherche.

Le second chapitre présente les principales méthodes expérimentales et théoriques telles (IR-TF, RMN, DRX), complétée par des approches théoriques).

Le troisième chapitre est consacré aux sucres et leurs complexes.

Le quatrième chapitre rassemble les différents résultats obtenus suivi d'une discussion.

Une conclusion dans laquelle les principaux résultats obtenus sont répertoriés et des perspectives envisagées.

Références

- [1]. Poyet Priscilla. Thèse. La toxicité en orthodontie : pour le patient ?pour le praticien ?
Le collage en question. 2013.
- [2]. Dr Michael Koller, Dr Claudia Pletscher, Dr Marcel Jost. Suava. 2013.
- [3] Ban ali salih Sharma, Abdul wahab T shakir. *J Bagh College Dentistry*. 2011, 23.
- [4] Mohit sharma, A V Ramesh Kumar, Nirbahay Singh. Electrochemical corrosion behaviour of dental implant alloys in saline medium. *J Mater Sci : Mater Med*. 2008, 19, 2647-2653.
- [5] F.Toumelin-Chemla¹ and F. Rouelle. *Journal of New Materials for Electrochemical Systems*. 2006, 9, 239-248.
- [6] 4. M.A.Ben Hadj Sghair . Thèse. Le remplacement de l'amalgame. 2012.
- [7] N.M. Taher, AS. Al Jabab,Dental Alloys. *Dent.Mater*. 2003,19 , 540.
- [8] L.Reclaru,R.Lerf,P.Y.Eschler,A.Blatter,J. M. Meyer. *Biomaterials*. 2002, 23, 3479.
- [9] N.Horasawa,S. Takahashi,M.Marek, *Dent.Mater*. 1999, 15, 318.
- [10] B.Grosogeat,L.Reclaru,M.Lissac,F. Lissac, F.Dalard. *Biomaterials*. 1999, 20 , 933.
- [11] R. Venugopalan, L.C. Lucas, *Dent. Mater*. 1998,14, 165.
- [12] L. Reclaru,J,M. Meyer, *J. Dent*. 1994, 22, 159.
- [13]A.C.F. Ribiero, M.A. Estesó, V.M.M. Lobo, A.J.M Valante, S.M.M Simoes, A.J.F. Sobral N, H.D. Burrows. Interaction of copper (II) chloride with sucrose, glucose, and fructose in aqueous solution. *J. Mol. Struct*. 2007, 826, 113-119.

CHAPITRE I
METHODES DE MODELISATION
MOLECULAIRE

Introduction

La modélisation moléculaire a pour but de prédire la structure et certaines propriétés chimiques de molécules ou de systèmes de molécules. Cependant, la nature même de ces systèmes moléculaires pose un certain nombre de problèmes : de par leur taille qui peut atteindre plusieurs milliers ou millions d'atomes, mais aussi à cause de la complexité des mécanismes et processus chimiques se déroulant en leur sein. La contrainte de taille de ces édifices peut être atténuée en utilisant des méthodes peu coûteuses en mémoire et en temps de calcul comme les méthodes de mécanique moléculaire (MM). Cette classe de méthodes a l'énorme avantage de permettre d'atteindre les phénomènes dynamiques à l'aide de la méthode de dynamique moléculaire (MD). Néanmoins, les nombreux processus et réactions chimiques intervenant dans ce genre de systèmes requièrent souvent la rigueur et la précision des méthodes quantiques (QM), le coût et le temps de ces calculs par rapport aux nombre d'atomes des systèmes étudiés étant très élevés. Ainsi les trois méthodes citées dans ce paragraphe sont ceux utilisées dans la modélisation moléculaire [1].

Grâce à ces approches, on est amené à avoir des informations à différentes échelles de complexité, accessibles ou non par voies expérimentales, allant du calcul de l'énergie, voire la détermination de la géométrie d'une molécule ou d'un solide.

Dans ce qui suit, nous allons détailler les différents types de méthodes de modélisation moléculaire, dans notre travail on a utilisé

- La mécanique moléculaire (en employant le champ de force EMO)
- La mécanique quantique (étude de la DFT)
- Le Docking moléculaire.

I. La Mécanique moléculaire

La mécanique moléculaire décrit les interactions interatomiques intermoléculaires et intramoléculaires. Ces interactions sont modélisées empiriquement à l'aide d'un potentiel d'interaction reproduisant au mieux des données expérimentales disponibles, telles que des spectres vibrationnels, ou encore des grandeurs calculées théoriquement par mécanique quantique (*ab initio*). L'énergie potentielle de la molécule (U_p) est une somme de termes dépendant de plusieurs paramètres, tels que les positions et les charges partielles atomiques. La forme analytique de l'énergie potentielle et le jeu de paramètres d'interactions

Chapitre I : Méthodes de modélisation moléculaire

interatomiques nécessaires à son calcul constitue le champ de force. Contrairement à la mécanique quantique, les électrons ne sont pas traités explicitement et les atomes sont représentés par des masses ponctuelles chargées. Typiquement, les modèles de MM consistent en des atomes sphériques reliés par des ressorts qui représentent les liaisons [2].

La mécanique moléculaire ne permet pas l'étude de la formation ou de la rupture de liaisons covalentes entre les atomes, ni même d'obtenir des informations sur de transferts d'électrons entre des atomes ou des états électroniques excités des atomes.

I.1 Le champ de force

La fonction d'énergie potentielle caractérisant le champ de force, a pour rôle de reproduire le plus fidèlement possible toutes les interactions intramoléculaires et intermoléculaires présentes dans le milieu. Les paramètres du champ de force sont optimisés sur des données expérimentales ou des calculs de niveau très élevés sur des fragments de molécules.

L'énergie du champ de force résulte de différentes contributions à l'énergie totale que l'on écrit :

$$E_{steric} = E_{stretching} + E_{bending} + E_{torsion} + E_{VdW} + E_{elec} + E_{hydrogen}$$

Les premiers termes correspondent aux interactions entre des atomes distants d'au plus trois liaisons covalentes sont liés (Fig. I.1). Ils représentent les déformations subies par l'édifice covalent du fait des divers modes de vibration et de rotation des atomes. Ce sont les termes d'élongation des liaisons covalentes entre deux atomes (stretching), de déformation des angles de valence entre trois atomes (bending) et de torsion des angles dièdres formés par quatre atomes liés consécutivement (appelés dièdres propres).

A ceux-là s'ajoutent les termes de dièdre impropre et les termes d'Urey-Bradley. Les dièdres impropres (Fi I.1) maintiennent une certaine disposition spatiale d'un groupe de quatre atomes qui ne se suivent pas séquentiellement

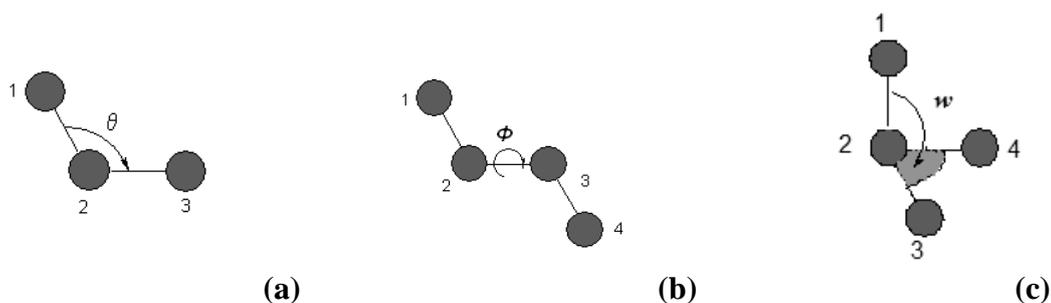


Fig. I.1 – Illustration des termes liés utilisés dans le champ de forces: (a) termes associés aux liaisons covalentes, aux angles de valence et de torsion ; (b) terme de dièdre impropre ;(c) terme d’Urey-Bradley.

Les termes non liés concernent les interactions électrostatiques et de van der Waals entre les atomes séparés par plus de 4 liaisons covalentes.

Les interactions de van der Waals sont représentées grâce à un potentiel de Lennard- Jones. Ce potentiel se compose d’un terme répulsif et d’un terme attractif. Le premier répond au principe d’exclusion de Pauli : deux nuages électroniques ne peuvent pas s’interpénétrer car deux électrons ne peuvent pas occuper le même état quantique.

Les interactions électrostatiques sont traitées par un terme coulombien (avec q_i et q_j les charges partielles des atomes i et j distants de r_{ij}).

Il est important de noter que les champs de forces constituent une approche purement empirique. Ils sont paramétrés de manière à ce que l’ensemble des différentes contributions permette de reproduire une série de résultats expérimentaux. Un champ doit donc toujours être considéré comme une entité indivisible et il est exclu de combiner les termes et/ou les paramètres de deux champs dans l’espoir d’obtenir un meilleur ensemble [3]. En outre, le paramétrage vise souvent à ce que le champ de forces puisse traiter de manière réaliste une catégorie particulière de composés. On peut ainsi trouver des champs destinés plus spécialement à la modélisation de petites molécules organiques [4] de macromolécule comme les protéines et les acides nucléiques[4], de nucléotides [5] de complexes organométallique [4], ou encore *UFF*, quant à elle, adapté à tous les éléments du tableau périodique. Il est donc dans un premier temps important de vérifier si le champ de force choisi est adapté au système à étudier.

I.2 Champs de force utilisés en mécanique moléculaire

Divers champs de force utilisent le même type de termes énergétiques mais paramétrés de manières différentes. Les champs de forces en MM peuvent être groupés en trois classes principales [6] :

- Champs de force contenant uniquement les termes harmoniques.
- Champs de force utilisant les termes d'ordre supérieur (cubique, quadratique,...).

Champs de force suggérés par *Allinger et col* [7] ne considérant pas que les termes de la mécanique moléculaire classique mais aussi les effets chimiques comme l'électronégativité.

MM2/MM3/MM4

MM2 est le premier champ de force développé par *Allinger et col* [8-9-10]. Il a été conçu au début pour les molécules simples (alcanes, alcènes, alcynes non conjugués, amines...), mais ses versions améliorées MM3 (1989) [11] et MM4 (1996) [12] lui permet de traiter des molécules organiques de plus en plus complexes.

GROMOS

GROMOS (Groningen Molecular Simulation Program Package), est écrit par Van Gusteren [13] et conçu spécialement pour les biomolécules en milieu aqueux en vue de l'étude des interactions entre les molécules d'eau et les groupements polaires des protéines.

OPLS

Le programme OPLS (Optimized Potentials for Liquid Simulations), comme l'indique son nom, est conçu pour optimiser le potentiel qui permet la description des propriétés de solvation. Il est écrit par *W. L. Jorgensen et J. Tirado Rives* [14].

CHARM (Bio+)

Développé par Karplus et col [15-16-17-18], pour le calcul de biomolécules. Son concept est semblable à celui d'AMBER. Bien qu'au début, ce champ de force est conçu pour les aminoacides et les protéines, maintenant il traite d'autres biomolécules.

SPASIBA

(Spectroscopic Potentiel Algorithm for Simulating biomolecular conformational Adaptability), élaboré par Gérard Vergoten et col. (1995).

Il combine le champ de force spectroscopique modifié de *Urey-Bradly-Shimanouchi* [19] et le champ de force AMBER. Il permet de trouver les structures, les énergies de conformation et les fréquences vibrationnelle au minimum énergétique d'une molécule [20].

AMBER

AMBER (Assisted Model Building with Energy Refinement) a été écrit *par Kollman* [21]. Le champ est paramétré pour les protéines et les acides nucléiques (UCSF, 1994). Il a été utilisé pour les polymères et pour d'autres petites molécules. Dans le cadre de ces travaux, nous utiliserons ce champ de force, puisque on va traiter les protéines.

EMO

Le programme Emo (Energy Of Molecule), est développé par *B. Blaive* [22-23-24-25], il est basé sur le champ de force MM2. Il est articulé autour de trois menus :

- Menu 1 : entrée de la molécule à l'aide d'un clavier.
- Menu 2 : manipulation géométrique sur la molécule.
- Menu 3 : minimisation de l'énergie par mécanique moléculaire.

I.3. Minimisation de l'énergie

La mécanique moléculaire nous permet de minimiser l'énergie calculée [26]. Le rôle de la minimisation est essentiellement de relaxer la structure initiale et d'éliminer les mauvais contacts interatomiques.

Les structures « minimisées » correspondent généralement au minimum local le plus proche de la structure de départ plutôt qu'au minimum global d'énergie.

La minimisation permet aussi de trouver le minimum d'énergie potentielle dans le champ de force étudié et sous les contraintes imposées. Ces méthodes autorisent généralement des changements de conformation plus importants grâce à la réduction du nombre et de la nature des variables ou la simplification du champ de force.

Chapitre I : Méthodes de modélisation moléculaire

Les méthodes de minimisation sont basées sur le calcul des dérivées de la fonction d'énergie et utilisent des processus itératifs : à partir de l'énergie potentielle et du gradient, calculés pour un jeu de coordonnées, ces algorithmes génèrent un nouveau jeu de coordonnées correspondant à une énergie potentielle plus basse.

II. Méthodes quantiques

Les méthodes de modélisation basées sur la mécanique quantique [27] visent à décrire le système étudié par une fonction d'onde qui peut théoriquement être déterminée par la résolution de l'équation de Schrödinger [28] non relativiste et indépendante du temps.

$$H\Psi = E\Psi \quad (1)$$

Avec H : Hamiltonien

Ψ : fonctions propres de H

E : valeurs propres de H

L'hamiltonien H total est défini par la somme de cinq termes (terme cinétique des électrons, terme cinétique des noyaux, terme de répulsions électrons-électrons, terme de répulsions noyaux-noyaux et terme d'attractions électrons-noyaux).

$$H = -\frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_{i=1}^n \Delta_i - \frac{\hbar^2}{2M_k} \sum_{k=1}^N \Delta_k + \sum_{i>j}^n \frac{e^2}{r_{ij}} + \sum_{k>L}^N \frac{Z_k Z_L e^2}{r_{KL}} - \sum_{K=1}^N \sum_{i=1}^n \frac{Z_k e^2}{R_{ki}} \quad (2)$$

Born et Oppenheimer [29] ont proposé l'approximation des noyaux fixes qui consiste à séparer l'hamiltonien électronique de l'hamiltonien nucléaire. Dans le cadre de cette approximation l'hamiltonien H peut se réduire à la forme suivante :

$$H = -\frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_{i=1}^n \Delta_i - \sum_{K=1}^N \sum_{i=1}^n \frac{Z_k e^2}{R_{ki}} + \sum_{i>j}^n \frac{e^2}{r_{ij}} \quad (3)$$

La résolution exacte de l'équation (1) n'est possible que pour l'atome d'hydrogène et les systèmes hydrogenoides. Pour les systèmes poly-électroniques, il est nécessaire de faire appel aux méthodes d'approximation pour résoudre l'équation de Schrödinger d'une manière approchée.

II.1- Méthodes semi empiriques

Les méthodes semi-empiriques sont une simplification des méthodes *ab initio* et sont paramétrées de façon à reproduire des résultats expérimentaux, et que certaines parties de l'information négligent le calcul de certaines intégrales et les remplacent par des paramètres expérimentaux afin de les rendre moins exigeants en termes de temps de calcul.

En particulier, dans le cadre de ces approches, trois types de simplifications sont principalement réalisés :

- ❖ non-considération des électrons de cœur, puisqu'ils ne contribuent pas à la réactivité chimique du système. Ils seront alors considérés avec le noyau au sein d'une fonction paramétrée (ex : méthode de Hückel étendu [30-31-32-33]).
- ❖ utilisation d'un jeu réduit de fonctions de base (typiquement STO-3G).
- ❖ réduction du nombre d'intégrales bi-électroniques grâce à l'introduction de paramètres empiriques.

Selon la nature des approximations utilisées, on distingue plusieurs méthodes puisqu'il s'agit de négliger certains recouvrements orbitaux et d'estimer les autres à partir de considérations empiriques. L'approche CNDO (Complete Neglect of Differential Overlap), par exemple, néglige tous les recouvrements [34-35]. L'approche NDDO (Neglect of Diatomic Differential Overlap) néglige, quant à elle, uniquement les recouvrements mettant en jeu des orbitales centrées sur des noyaux différents.

Il y'a d'autres INDO (intermediate Neglect Differential overlap), SAM1/d, MINDO (Modified Intermediate Neglect Differential overlap) permet de prendre en considération les problèmes dans lesquels interviennent la liaison hydrogène. Les méthodes dérivés de MINDO sont AM1 (Austin Model 1) [36], cette approche emploie un schéma de type NDDO dans lequel les recouvrements des intégrales bi-électroniques mono-centrées sont paramétrés sur des données spectroscopiques pour des atomes isolés, les autres considérants des interactions

entre multipôles. Et Parametrization Method 3 (PM3) [37a-b] négligent généralement le calcul de certaines intégrales et les remplacent par des paramètres expérimentaux.

II.2 Les méthodes de champ auto-coherent (self consistent field) SCF

La méthode de champ auto-coherent proposée en 1927 par D. Hartree est un des meilleurs procédés de résolution de l'équation de Schrödinger. Son principe consiste en ce que l'interaction de chaque électron avec tous les autres est remplacée par l'interaction avec un champ moyen créé par la totalité des électrons [38].

Dans la SCF procédure, les fonctions y de toutes les OM (orbitales moléculaires) sont initialement estimées et sont utilisées pour construire les opérateurs hamiltoniens de chaque électron. Ces opérateurs hamiltoniens sont nécessaires pour la génération d'une nouvelle série de y , qui sera plus précise. Ce cycle est répété jusqu'à ce que la convergence soit atteinte. La qualité des résultats de méthodes HF dépend de la qualité de l'expansion de la fonction d'onde dans l'ensemble des bases. L'énergie calculée par la HF convergera vers la meilleure énergie accessible (HF limite) avec l'ensemble des bases complètes.

II.2.1 Méthodes *ab initio*

Les méthodes *ab initio* visent à la résolution de l'équation électronique de Schrödinger pour déterminer la fonction d'onde approchée du système étudié, telles que celles de Born-Oppenheimer et de MO-LCAO. Elles ne comportent aucuns paramètres expérimentaux ou empiriques. Le problème principal des méthodes *ab initio* est la résolution des interactions électrostatiques entre les électrons.

II.2.2 La méthode Hartree-Fock (HF)

C'était la première théorie [39] introduite pour donner une réponse à ce problème. L'ensemble des électrons est défini de manière à ce que chaque électron se déplace dans le champ électrostatique moyen des autres électrons. Le système entier est donc décrit par une série d'équations HF, qui sont résolues par un processus itératif en utilisant la méthode du self-consistent field (SCF). Dans la SCF procédure, les fonctions y de toutes les OM (orbitales moléculaires) sont initialement estimées et sont utilisées pour construire les opérateurs hamiltoniens de chaque électron. Ces opérateurs hamiltoniens sont nécessaires pour la génération d'une nouvelle série de y , qui sera plus précise. Ce cycle est répété jusqu'à

ce que la convergence soit atteinte. La qualité des résultats de méthodes HF dépend de la qualité de l'expansion de la fonction d'onde dans l'ensemble des bases.

II.2.3 Méthodes post- Hartree-Fock

Malheureusement, la HF limite n'est pas encore l'énergie réelle (c.à.d expérimentale) à cause de quelques approximations supplémentaires dans la théorie HF. Cette théorie, par exemple, ne prend pas en compte les possibles effets relativistes, par exemple que la masse des électrons n'est pas forcément constante et qu'elle peut changer en fonction de leur vitesse.

Une autre approximation, selon laquelle l'électron est en mouvement dans le potentiel moyen des autres électrons, et donc que sa position n'est pas affectée par la position des électrons voisins, ne permet pas représenter les effets de corrélation électronique. Cette énergie de corrélation est définie comme la différence entre l'énergie exacte et l'énergie limite de HF.

De nombreuses méthodes de corrélation électronique, appelées aussi méthodes post-Hartree-Fock, ont été développées pour inclure l'énergie de corrélation dans le calcul [40]. Les méthodes les plus populaires et les plus fréquemment utilisées sont, par exemple:

- ❖ la méthode de perturbation Moller-Plesset [41] dans les versions MP2, MP4 et MP6.
- ❖ les méthodes de configuration-interaction (CI) [42,43,44] utilisée dans les niveaux CIS, CID, CISD ou QCISD.
- ❖ les méthodes de couplé clusters (CC) [45] utilisées le plus fréquemment dans les variantes CCSD ou CCSD(T).

II.2.4 Méthode de Hartree-Fock-Roothaan

Les expressions analytiques des orbitales moléculaires ψ_i n'ont pas été définies dans le cadre de la méthode de Hartree-Fock. C'est Roothaan [46] qui a utilisé la technique OM-CLOA pour construire les OM. Cette méthode consiste à exprimer l'orbitale moléculaire ψ_i par une combinaison linéaire d'orbitales atomiques.

II.3. Méthodes Post-SCF

La méthode Hartree-Fock-Roothaan présente l'inconvénient majeur de ne pas tenir compte de la corrélation électronique qui existe entre le mouvement des électrons. Ceci rend cette méthode relativement restreinte dans le calcul quantitatif des propriétés thermodynamiques telles que l'enthalpie d'activation, l'énergie de Gibbs de réactions, énergies de dissociation. Ces propriétés peuvent être calculées d'une manière efficace par les méthodes Post-SCF en tenant compte de la corrélation électronique. Les deux familles importantes de méthodes qui ont été développées sont celles d'interaction de configurations (CI) [43,44] et la théorie des perturbations Moller-Plesset d'ordre n (MP n) et les méthodes DFT.

L'énergie de corrélation d'un système correspond à la différence entre l'énergie Hartree-Fock et l'énergie exacte non-relativiste du système : $E_{\text{corr}} = E_{\text{exacte}} - E_{\text{HF}}$

II.4. Les méthodes de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)

Les méthodes de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) (Koch and Holthausen, [47] dans leur utilisation comme alternatives aux méthodes *ab initio* sont fondées sur un autre niveau de théorie – les théorèmes de Hohenberg-Kohn [48].

Dans ces méthodes, la fonction d'onde ψ de l'état fondamental non-dégénéré d'un système multi-électrons est substituée par la fonctionnelle apparente de la densité électronique r . Le grand avantage de la DFT par rapport aux méthodes *ab initio* est qu'on n'a pas besoin de calculer la fonction d'onde entière du système à N particules, mais que seule la densité électronique totale est calculée pour obtenir toutes les propriétés de l'état fondamental [49]. La charge de calcul est beaucoup plus faible, car la densité électronique r , fonction de trois variables, est un objet plus simple que la fonction d'onde ψ à N variables. Une autre simplification du calcul découle du fait que la DFT n'exige qu'une minimisation du potentiel d'énergie $E[r(r)]$ au lieu de la solution exacte de l'équation Schrödinger comme c'est le cas dans les méthodes *ab initio*.

La première méthode DFT utilisable était la théorie de la fonctionnelle de la densité de Kohn-Sham (KS-DFT) [50] qui incluait la corrélation électronique et les effets d'échange. Généralement, les méthodes DFT nécessitent la construction de la fonctionnelle d'énergie. Les fonctionnelles utilisées le plus fréquemment sont la fonctionnelle d'énergie échange

Chapitre I : Méthodes de modélisation moléculaire

Becke-88 [51], les fonctionnelles de corrélation d'énergie de Vosko-Wilk-Nussair [52] et de Lee-Yang-Parr [53], la combinaison de B88 avec LYP appelée BLYP, ou bien la fonctionnelle hybride B3LYP qui est à présent très fréquemment utilisée [54].

Fonctions de base

Les méthodes HF et DFT comportent un calcul d'intégrales de fonctions d'orbitales atomiques. Le nombre et la configuration de ces fonctions d'orbitales atomiques est l'ensemble des fonctions de base. Les orbitales atomiques ont généralement la forme d'orbitales de type Slater (STO), mais en raison de la complexité de leur calcul, elles sont souvent réduites à des orbitales de type Gaussian (GTO). Le plus petit ensemble de fonctions de base est appelé STO-3G. Il utilise seulement une STO avec des orbitales *s* pour les atomes d'hydrogène et des orbitales *s* et *p* pour les autres atomes. La STO est alors développé en trois GTOs [55].

On peut améliorer la qualité des résultats en utilisant deux ou trois STOs pour les orbitales atomiques au lieu d'un ensemble de fonctions de base double ou triple. Une alternative à cette approche est l'utilisation d'ensembles de base split-valence 3-21G, 4-31G, 6-31G ou 6-311G. Ces bases développent deux (ou trois) STOs pour les électrons de valence, et une STO pour les électrons des couches internes, en utilisant le nombre approprié de GTOs. Par exemple dans l'ensemble 6-31G, l'orbitale des couches internes est développée dans une série de six GTOs, tandis que les orbitales de valence sont développées dans une série de trois GTOs pour la première orbitale et une GTO pour la deuxième orbitale. Une autre amélioration consiste en l'addition de fonctions de polarisation (indiquées par *): on peut rajouter les orbitales *d* pour les atomes non-hydrogène (6-31G*) ainsi que les orbitales *p* pour les atomes hydrogènes (6-31G**). Pour les anions ou les composés riches en électrons, il est recommandé d'ajouter les fonctions de diffusion (indiquées par +) à l'ensemble des fonctions de base. Ainsi, l'ensemble le plus fréquemment utilisé est le 6-31+G, qui rajoute les fonctions de diffusion *s* et *p* aux atomes non-hydrogènes et le 6-31++G, qui rajoute les fonctions *p* aux atomes hydrogène [56]. Il est également possible de combiner les fonctions de polarisation et les fonctions de diffusion.

III. Le Docking moléculaire

Le Docking (ancrage, amarrage ou arrimage moléculaire en français) est un nom donné aux simulations moléculaires dans lesquelles différentes approches sont combinées pour étudier

les modes d'interaction entre deux molécules. Dans la plupart des cas, il s'agit d'un récepteur macromoléculaire le plus souvent une protéine (cible) et d'une petite molécule (ligand). Le terme docking seul est couramment employé pour désigner un « docking protéine-ligand » [57].

III. 1. Le récepteur

Les structures 3D que nous utilisons proviennent de la PDB (« Protein Data Bank », en anglais), les plus grandes archives de données structurales de macromolécules biologiques, comme les protéines et les acides nucléiques (ARN et ADN). Cette banque de données a été établie en 1971 et contenait à l'époque sept structures [58]. En 2011, plus de 72300 structures 3D, dont environ 67000 structures de protéines sont disponibles et accessibles gratuitement. Elles ont été résolues pour la grande majorité par cristallographie aux rayons X (un peu plus de 63000 structures) du fait que cette technique présente de nombreux avantages, notamment celui de ne pas être limitée par la taille de la protéine. L'étape limitante de cette méthode se situe principalement au niveau de l'obtention de monocristaux diffractant à une résolution suffisante. La RMN fournit, quant à elle, plus de 8800 structures contre seulement 360 dans le cas de la microscopie électronique [59].

De nombreuses informations associées à chaque structure sont accessibles à l'ensemble de la communauté scientifique via la PDB par un serveur internet (<http://www.rcsb.org/pdb/>). On peut y trouver la séquence correspondante, ses coordonnées atomiques, les conditions expérimentales (par exemple la résolution), des images 3D...etc. Cette base de données est fiable car elle est vérifiée et maintenue par différents centres (RCSB, PDBj, MSD-EBI).

Les coordonnées atomiques des structures se trouvent dans un format de référence, appelé *pdb*, lu par différents logiciels de visualisation, de modélisation, de criblage virtuel...etc. Donc il suffit de consulter la PDB et d'inscrire le nom de la structure pour télécharger le fichier du récepteur au format *pdb* indispensable à l'opération de docking moléculaire.

Le fichier *pdb* contient diverses informations sur la macromolécule telle que le nom du récepteur, l'équipe qui a résolu la structure, la méthode expérimentale, ...etc. On y retrouve aussi des informations sur la structure primaire, les hétéro-atomes (ligand, métaux, résidus modifiés, ...etc.), la structure secondaire et les coordonnées atomiques X, Y et Z qui déterminent la position exacte de chaque atome dans une conformation donnée. Enfin, la

dernière section du fichier fournit des informations sur les connections chimiques entre les atomes [58].

Il est important de signaler que certaines protéines ne sont pas encore disponibles dans cette banque de donnée et si cette dernière contient une protéine avec des séquences similaires, il devient alors possible de construire la structure 3D de la cible souhaitée, en utilisant la modélisation par homologie [60].

III.2 Le(s) ligand(s)

En docking moléculaire, le choix du ligand est une étape très importante. Ce choix doit être pertinent en raison de la spécificité du site actif de la cible évitant de tester inutilement des molécules [61].

- A présent, il existe deux moyens pour obtenir la structure chimique d'un ligand donné. La première souvent d'aspect commercial, est constituée de bases de données de structures chimiques appelés chimiothèques ou espaces chimique [62].
- Le second moyen consiste à utiliser des ligands de la PDB ou de la littérature qu'on peut dessiner, optimiser et enregistrer dans différents formats (*pdb*, *mol*, *mol2*...etc.) grâce à des logiciels de construction moléculaire tels que chemDraw, Arguslab, Titan ou Sybyl pour ne citer que ces exemples.

III.3 Programme du Docking moléculaire

Le docking moléculaire a pour objectif essentiel de prédire la conformation (position et orientation relative) la plus favorable du ligand au sein de son récepteur. Initié au début des années 1980, ce domaine s'est développé pour devenir, de nos jours, un outil incontournable dans la recherche de produits biologiquement actifs [63].

A l'heure actuelle, plus de 30 programmes de docking moléculaires (commerciaux ou non) sont disponibles [64], on trouve entre autres: AutoDock [65], GOLD [66], FlexX [67], DOCK [68], Molegro Virtuel Docker (MVD)[69].

III.4. Le Docking : du Docking rigide vers l'introduction de la flexibilité

Les premiers logiciels de docking développés au début des années 80 considéraient le récepteur et le ligand rigides en se basant sur le modèle « clé-serrure ». C'est sans aucun doute la catégorie la plus simple et rapide de docking. Mis en marche plus tard, le docking semi-flexible a permis d'obtenir des résultats plus précis. Le récepteur est considéré comme corps rigide mais tient compte de la flexibilité du ligand [70]. Aujourd'hui, la puissance de calcul des ordinateurs permet, pour certains logiciels de docking, de traiter la flexibilité du ligand et de façon partielle le récepteur.

La quasi-totalité des programmes de docking utilisés actuellement proposent une approche qui prend en compte la flexibilité du ligand, tout en considérant le récepteur rigide. L'utilisation de tels programmes mènent à de bons résultats, principalement quand la protéine a une flexibilité limitée. En effet, dans de tels cas, la structure cristallographique peut être considérée comme plus représentative de l'état de la protéine dans son environnement naturel, ce qui augmente les chances de simuler correctement le mode d'interaction protéine-ligand [57].

Références

- [1] J. Debord., *Introduction à la modélisation moléculaire*. 2004, pp.37-41.
- [2] D.H. Adreus., *Phy.Rev.* 1930, 36, 544.
- [3] K.B. Lipkowitz., *J. Chem.* 1995, 72, 1070-1075.
- [4] Biosym/MSI., *Discover, user guide, San Diego*. 1995.
- [5] S.J. Weiner, P.A. Kollman, D.T. Nguyen, D.A. Case., *J. Comp. Chem.* 1986, 7, 230.
- [6] U. Dinur, A. Hagler, *Reviews in computational Chemistry*., VCH, Weinheim . 1991, 2, 99.
- [7] N.L. Allinger, K. Chen, J.A. Katzenellenbogen, S.R. Willson, G.M. Anstead., *J. Comp. Chem.* 1996, 17, 747.
- [8] N.L. Allinger., *Adv. Phys. Org. Chem.* 1976, 13, 1.
- [9] N.L. Allinger., *J. Am. Chem. Soc.* 1977, 99, 8127.
- [10] U. Burkert, N.L. Allinger; "Molecular Mechanics", ACS Monograph 177., *American Chemical Society, Washington DC*. 1982.
- [11] N.L. Allinger, Y. H. Yuh, J-H. Li., *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 8522.
- [12] N.L. Allinger, K. Chen, J-H. Li., *J. Comp. Chem.* 1996, 17, 642.
- [13] W.L. Jorgensen, J.T. Rives., *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 1657.
- [14] W.F. Van Gunsteren, M. Karplus., *Macromolecules*. 1982, 15, 1528.
- [15] B.R. Brooks, R.E. Bruccoleri, B.D. Olafson, D.J. States, S. Swaminathan, M. Karplus., *J. Comp. Chem.* 1983, 4, 187.
- [16] I.K. Roterman, M.H. Lambert, K.D. Gibson, H.A. Scheraga, *J. Biomol. Struct. Dyn.* 1989, 7, 421.
- [17] F.A. Momany, R. Ronte., *J. Comp. Chem.* 1992, 13, 888.
- [18] J.C. Smith, M. Karplus., *J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 805.
- [19] T. Shimanouchi., *Pure. Appl. Chem.* 1963, 7, 131.

- [20] F. Tristram, V. Durier, G. Vergoton., *Journal of Molecular Structure*. 1996, 378, 249-259.
- [21] A. Bouraoui, M. Fath allah, B. Blaive, R. Gall., *J.Chem.Soc. Perkin Trans.* 1990, 2, 1211-1214.
- [22] A. Bouraoui, M. Fath allah, F. M'Henni, B. Blaive, R. Gallo, Modeling of Molecular Structures and Properties". *Proceeding of an International Meeting Nancy, France*, 11-15, Studies in Physical and Theoretical chemistry. 1989, 71, 381-393.
- [23] A. Zinelabidine, A. Bouraoui, M. Fath allah, F. M'Henni, B. Blaive, R. Gallo., *J. Mol. Struct. Theochem.* 1993, 286, 267-274.
- [24] B. Blaive, G. Legsai, R. Lai., *J. Mol. Struct.* 1995, 354, 245-250.
- [25] S.J. Weiner, P.A. Kollman, T. Nguyent, D.A. Case., *J. Comput. Chem.* 1986, 7, 230.
- [26] M. Baaden ; "Outils pour étudier la structure et la dynamique des peptides et des protéines"(Institut de Biologie Physico-Chimique, PARIS). *CNRS UPR9080*. 2003,36.
- [27] A.R. Leach. Quantum mechanical Models, in molecular modeling : Principles and applications., *Addison Wesley Longnan Ltd. Harlow*. 1996, 25-130
- [28] E. Schrodinger., *Ann. Phys. Leipzig*. 1926, 76, 361.
- [29] M. Born, R. Oppenheimer., *Annalen der Physik*. 1927, 84, 457-484.
- [30] R. Hoffmann., *J. Chem. Phys.* 1963, 39, 1397-1412.
- [31] R. Hoffmann., *J. Chem. Phys.* 1964, 40, 2745-2745.
- [32] R. Hoffmann., *J. Chem. Phys.* 1964, 40, 2474-2480.
- [33] R. Hoffmann., *J. Chem. Phys.* 1964, 40, 2480-2488.
- [34] J.A. Pople, D.P. Santry, G.A. Segal., *J. Chem. Phys.* 1965, 43, S129-S135.
- [35] J.A. Pople, G.A. Segal., *J. Chem. Phys.* 1965, 43, S136-S151.
- [36] M.J.S. Dewar, E.G. Zoebisch, E.F. Healy, J.J.P. Stewart., *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107, 3902-3909.
- [37] a) J.P.P. Stewart., *J. of Comput Chem.* 1989, 10, 209-220.
- b) J.P.P. Stewart., *J. of Comput Chem.* 1989, 10, 221-264.

Chapitre I : Méthodes de modélisation moléculaire

- [38] J. C. Slater. The self consistent field for molecules and solids. Mc Graw Hill. N.Y.1974.
- [39] V. Fock., *Zeitschrift für Physik* . 1930, 61, 126-148.
- [40] C.J. Cramer; "Essentials of Computational Chemistry: Theories and Models". *John Wiley and Sons, New York*, 2002.
- [41] C. Møller, M.S. Plesset, *Phys. Rev.*, 1934, 46, 618-622.
- [42]W.J. Hehre, L. Radom, P.V.R. Schleyer, J.A. Pople; "Ab Initio Molecular Orbital Theory"., *John Wiley and Sons, New York*. 1986.
- [43] I. Shavitt, H.F. Shaefer; "Methods of Electronic Structure Theory"., *Ed. Plenum Press, New-York*. 1977, 189.
- [44] A. Jugl ; "Chimie Quantique Structurale et Eléments de Spectroscopie Théorique " . 1978.
- [45] J. Cizek. *Journal of Chemical Physics*. 1966, 45, 4256-4268.
- [46] Roothaan, C, *C. Rev. Mod.Phys.* 1951, 23, 69.
- [47] Koch,W. and Holthausen, M.C.). "A Chemists's guide to Density Function Theory". *Wiley-VCH, Weinheim*. 2001.
- [48] Hohenberg, P. and Kohn, W. *Physical Review B*. 1964. 136, 864-871.
- [49] Springborg, M. "Density-Functional Methods in Chemistry and Materials Science".Wiley-Interscience. 1997.
- [50] Kohn, W. and Sham, L. J.). *Phys. Rev.* 1965.140, A1133–A1138.
- [51] Becke, A. D. *Physical Reviews A* .1988. 38, 3098-3100.
- [52] Vosko, S. J., Wilk, L. and Nusair, M. *Canadian Journal of Physics*. 1980. 58, 1200-1211.
- [53] Lee, C., Yang, W. and Parr, R. G., *Phys Rev B Condens Matter*. 1988. 37, 785-789.
- [54] Jensen, F. *In* "Introduction to Computational Chemistry". John Wiley and Sons, Chichester. 1999.

Chapitre I : Méthodes de modélisation moléculaire

- [55] Young, D. C. "Computational Chemistry: A Practical Guide for Applying Techniques to Real World Problems". John Wiley and Sons, New York. 2001.
- [56] A.M Sapse., *Oxford University Press, Oxford*. 1998. 233.
- [57] De Oliveira E. B. Simulation moléculaire appliquée à l'acétylation de flavonoïdes catalysés par des lipases : influence des structures de la lipase et des flavonoïdes sur la régiosélectivité de la bioconversion. Thèse de doctorat d'université : Procédés biotechnologiques et alimentaires. Nancy : *Institut National Polytechnique de Lorraine, France*. 2009. 187.
- [58] Martin L. Développement d'une plateforme bioinformatique d'outils pour la modélisation des structures et pour le criblage virtuel comparatif : une application sur la protéine kinase FAK. Thèse de doctorat d'université : Bioinformatique. Montpellier : Université Montpellier 2. France. 2006. 149.
- [59] RCSB PDB. RCSB PDB statistics. enligne . http://www.pdb.org/pdb/static.do?p=general_information/pdb_statistics/index.html. Consulté le : 2011.
- [60] Douguet D. Etude des interactions protéine-protéine et protéine-ligand par bio- et chimie-informatique structurale : Identification de petites molécules bio-actives. Thèse Références bibliographiques d'habilitation à diriger des recherches : pharmacologie. Valbonne : *Université de Nice-Sophia Antipolis, France*. 2007. 65.
- [61] Monge A. Création et utilisation de chimiothèques optimisées pour la recherche « *in silico* » de nouveaux composés bioactifs. Thèse de doctorat d'université : Chimie Informatique et Théorique. Orléans : Université d'Orléans. France. 2006. 154.
- [62] Renvaz G. Application des modes statiques à l'étude de la flexibilité des protéines : vers un processus de docking. Thèse de doctorat d'université: Nanophysique. Toulouse : l'Université Toulouse III - Paul Sabatier. France. 2010. 163.
- [63] Thiriot E. Modélisation de la reconnaissance et de la catalyse enzymatiques : développements méthodologiques et détermination du mécanisme des Méthionine Sulfoxyde Réductases de classe A. Thèse de doctorat d'université : Chimie informatique et théorique. Nancy : *Université de Nancy, France*. 2009. 291.

- [64] Grosdidier A. Conception d'un logiciel de docking et applications dans la recherche de nouvelles molécules actives. Thèse de doctorat en pharmacie. Grenoble : Université Joseph Fourier. France. 2007. 90.
- [65] Morris G. M., Goodsell D. S., Halliday R. S., Huey R., Lindstrom W., Hart W. E., et al. Automated docking using a Lamarckian genetic algorithm and an empirical binding free energy function., *Journal of Computational Chemistry*. 1998, 19, 1639-1662.
- [66] Jones G., Willett P., Glen R. C., Leach A. R., Taylor R. Development and validation of a genetic algorithm for flexible docking., *Journal of Molecular Biology*. 1997, 267, 727-48.
- [67] Rarey M., Kramer B., Lengauer T., Klebe G. A fast flexible docking method using an incremental construction algorithm., *Journal of Molecular Biology*. 1996, 261, 470-489.
- [68] Ewing T. J., Makino S., Skillman A. G., Kuntz I. D. DOCK 4.0: search strategies for automated molecular docking of flexible molecule databases., *Journal of Computer-Aided Molecular*. 2001, 15, 411-428.
- [69] Molegro Virtual Docker v. 5.1. Molegro ApS. Aarhus, Denmark, 2012.
- [70] Brut M. Nouvelle approche méthodologique pour la prise en compte de la flexibilité dans les interactions entre molécules biologiques : Les Modes Statiques. *Thèse de doctorat d'université: Nanophysique*. Toulouse : Université Toulouse III - Paul Sabatier. France. 2009. 170.

CHAPITRE II
METHODES D'ETUDE DE
COMPLEXES

Introduction

Si l'on s'intéresse qu'à la question de savoir si un complexe est ou non formé dans un système particulier, des méthodes relativement primitives suffisent souvent, bien que, historiquement de telles méthodes aient joué un rôle important dans le développement du sujet.

Dans ce qui suit nous exposons des diverses techniques qui ne se bornent pas à indiquer la formation des complexes, mais parfois donnent des informations sur leur structure.

- 1- Spectroscopie vibrationnelle (Infra_rouge)
- 2- Spectroscopie d'absorption UV-VISIBLE
- 3- Spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (RMN)
- 4- Spectroscopie de Raman
- 5- Spectroscopie paramagnétique (RPE)
- 6- Diffraction par les rayons X (DRX)
- 7- Conductivité molaire ionique
- 8- Approches théoriques
 - 8-1- La théorie de l'état de transition (TST)
 - 8-2- La théorie des orbitales moléculaires frontières (FMO)
 - 8-3- Le principe HSAB (*Hard and Soft Acids and Bases*) global
 - 8-4- Les concepts chimiques et indices de réactivité dérivant de la DFT

I- Spectroscopie infrarouge (I.R)

L'infrarouge est le domaine classique des molécules organiques donnant des informations sur les groupements fonctionnels présents dans une molécule. Les modes de vibration d'un groupement chimique dépendent fortement du reste de la molécule, chaque molécule produit un spectre d'absorption qui lui est caractéristique [1].

Le domaine qui représente le plus grand intérêt pour le chimiste est très limité et s'étend de 4000 à 660 cm^{-1} . Les molécules absorbent l'énergie de ces radiations en modifiant leurs énergies de vibration [2]. L'absorption de l'infrarouge s'observe pour des complexes métalliques liés par covalence qui sont généralement actifs dans la région infrarouge de grande longueur d'ondes.

II- Spectroscopie d'absorption UV-VISIBLE

Le principe de la spectroscopie d'adsorption moléculaire dans l'ultraviolet et le visible repose sur l'absorption du rayonnement par les molécules dans le domaine allant de (190nm-400nm) pour l'ultraviolet et du domaine compris entre (400 nm-800 nm) pour le visible.

Dans cette application, on peut considérer le rayonnement UV-VIS comme une onde électromagnétique qui transporte une énergie E lié à sa fréquence ν par la relation :

$$E = h\nu = hc / \lambda$$

Avec h : constante de Planck ($h = 6.63 \cdot 10^{-34}$ j.s)

c: vitesse de la lumière dans le milieu où se propage l'onde ($c = 3 \cdot 10^8$ m/s dans le vide).

λ : longueur d'onde du rayonnement, exprimée habituellement en nanomètres (nm).

III- Spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (RMN)

La RMN est une méthode d'étude de la matière qui a été développée dans les nombreux domaines. La RMN concerne à la fois l'état liquide et l'état solide, elle est basée sur les propriétés magnétiques de certains noyaux atomiques .Elle est la plus performante des techniques spectroscopiques courantes. C'est la première méthode utilisée par les chimistes organiciens pour déterminer la structure des molécules [3]

Cette technique peut être utilisée pour les éléments possédant un nombre de protons et de nucléons simultanés impairs. Les atomes de ^1H , ^{13}C , ^{19}F et ^{31}P sont les plus étudiés.

L'absorption de l'énergie par le proton se traduit par un signal de résonance (le déplacement chimique, exprimé en p.p.m (partie par million), est caractéristique de l'environnement du proton en question. Chaque zone de déplacement chimique correspond à un type de proton bien précis, les intensités relatives des signaux sont proportionnelles au nombre de noyaux, ce qui facilite encore leur identification.

La spectroscopie R.M.N ne remplace pas, et ne fait pas double usage avec les deux autres techniques UV-visible et infra rouge (UV-VIS et IR) ; au contraire, elle apporte des renseignements structuraux sur l'enchaînement des groupements CH dans la molécule organique. L'ensemble des méthodes spectroscopiques d'analyse IR, UV-VIS et RMN aident à déterminer les structures de molécules même très compliquées.

IV- Spectroscopie de Raman

La spectroscopie Raman de résonance ne cause pas la transition entre deux états électroniques, par contre, le phénomène implique directement les états électroniques excités et permet de caractériser les surfaces de potentiels de ces états de façon remarquablement détaillée. Il y'a des applications nouvelles de la spectroscopie Raman dans différents domaines scientifiques [4].

En spectroscopie Raman traditionnelle, la lumière avec laquelle on irradie l'échantillon est d'énergie insuffisante pour promouvoir le système d'un état électronique vers un autre. La lumière diffusée contient alors, dans une très faible proportion, l'information sur la plupart des niveaux vibrationnels de l'état fondamental (en autant que la symétrie le permette). En Raman de résonance par contre, l'irradiation se fait directement dans un des états électroniques excités du système à l'étude. Dans ce cas, on constate que le spectre Raman de résonance n'est pas identique au spectre mesure hors-résonance : certaines bandes prennent énormément d'intensité par rapport à d'autres. Ces bandes appartiennent aux modes vibrationnels le long desquels l'état électronique résonnant est décalé par rapport à l'état fondamental. L'intensité des bandes en résonance dépend du mode considéré ainsi que de l'énergie d'irradiation.

Le phénomène de diffusion de la lumière, en toute généralité, tire principalement son origine de l'induction d'un moment dipolaire électrique d'une molécule suite a l'interaction avec un champ électrique E . Classiquement, le moment dipolaire induit μ_{ind} dépend directement de la polarisabilité de la molécule.

V- Résonance paramagnétique électronique (RPE)

La résonance paramagnétique électronique est basée sur l'effet Zeeman. Celui-ci se produit lorsqu'une substance possédant des électrons non appariés est soumise à un champ magnétique. [5-7]. Les niveaux d'énergie de l'atome ou la molécule sont séparés par ce champ. En effet l'électron est caractérisé par son moment magnétique de spin donné par $\mu = g\beta S$, où S est l'opérateur spin, dont les valeurs propres sont $\pm 1/2$, g est le facteur de décomposition spectrale (facteur de Landé) et β est le magnéton de Bohr ($9.27 * 10^{-28}$ S.I.). Sous l'action d'un champ magnétique B appliqué, ce moment prend deux orientations

possibles (spin haut et spin bas), et l'énergie orbitale E_0 de l'électron (initialement dégénérée à $B = 0$) se trouve dédoublée en deux sous niveaux.

$$E_1 = E_0 - \frac{1}{2}(g\beta B) \text{ et } E_2 = E_0 + \frac{1}{2}(g\beta B).$$

En présence du champ magnétique B , lorsqu'on expose la substance paramagnétique à une onde radiofréquence d'énergie exactement égale à la différence d'énergies $E_2 - E_1 = g\beta B$, des transitions électroniques sont induites entre ces deux niveaux d'énergie : c'est le phénomène de la résonance paramagnétique électronique.

VI- Diffraction par rayons X (DRX)

La diffraction de rayons X (DRX) permet d'identifier les phases présentes dans l'échantillon par comparaison aux fiches internationales de diffraction JCPDS, de déterminer les paramètres de maille d'un réseau cristallin et des positions atomiques (méthode de Rietveld), ainsi que de calculer la taille moyenne des cristallites " D_{DRX} " (élargissement de pics de diffraction).

Généralement les diagrammes de DRX sont enregistrés en employant le diffractomètre Bruker – Siemens, modèle D 5000. Les radiations utilisées sont celle d'une anticathode de cuivre $K\alpha_1$ ($\lambda = 1.5406 \times 10^{-10}$ m) et $K\alpha_2$ ($\lambda = 1.5406 \times 10^{-10}$ m), bombardée par des électrons (émis par un filament de tungstène) accélérés sous une tension de 45 KV. Le diffractomètre est équipé de fentes de Soller à l'avant du porte échantillon tournant et d'un monochromateur à l'arrière de celui-ci, permettant ainsi d'éliminer la radiation $K\beta$.

Le diffractomètre peut fonctionner suivant deux modes :

- diffraction de rayons X classique $\theta/2\theta$ pour la caractérisation des poudres ;
- diffraction de rayons X en incidence rasante $\alpha/2\theta$, où α est l'angle (de l'ordre de 0.5) que forme le faisceau incident rasant avec la face avant de l'échantillon, technique adaptée à l'étude des couches minces.

Une analyse par diffraction de rayons X en configuration classique ($\theta - 2\theta$ ou Bragg-Brentano) implique une profondeur de pénétration des rayons X (RX) dans l'échantillon comprise entre le micromètre et le millimètre. Ces conditions sont inadaptées dans le cas d'études des couches minces ayant une épaisseur comprise entre 20 à 200nm. Le signal provenant du substrat est si intense, que le signal dû aux couches minces est généralement

perdu dans le bruit de fond ou les pics du substrat. Pour cette raison, la diffraction en incidence rasante est avantageuse, puisque la profondeur irradiée de l'échantillon diminue proportionnellement à l'angle d'incidence du faisceau de rayons X. On augmente ainsi le volume total de la diffraction due aux couches minces en limitant le parasitage du substrat.

Contrairement à la configuration $\theta - 2\theta$ où le porte-échantillon (et donc la face plane de l'échantillon) effectue un mouvement de rotation ($d\theta/dt$) coordonné avec celui du détecteur ($d2\theta/dt$), la diffraction en incidence rasante s'effectue à angle fixe (α), seul le détecteur se déplaçant (angle 2θ variable) [8].

Plus généralement, on peut analyser les phases présentes dans des couches minces d'épaisseur comprise entre 2 et 100 nm.

VI-1 Méthode dite de Rietveld

La méthode dite de Rietveld [9] est une procédure d'affinement des structures cristallographiques à partir des diagrammes de diffraction de rayons X ou de neutrons, lorsque la structure d'un échantillon est approximativement connue. Cette méthode permet, à partir de calculs par la méthode de moindres carrés, de déterminer tous les paramètres cristallographiques dans le cas de diffraction sur poudres et en prenant en compte toute l'information contenue dans le profil de diffraction.

VI- 2 Principe

Le principe de base repose sur le traitement de tout le profil de diffraction et non des seules intensités intégrées des pics de Bragg (hkl). Un diagramme de diffraction d'une poudre polycristalline peut être considéré comme un ensemble d'angles θ (ou 2θ) et d'intensités repérées par le couple de valeurs $\{\Theta_i, y_i\}_{i=1}$

VII- Conductivité :

VII.1. Conductivité molaire ionique :

La conductimétrie est une méthode qui permet d'obtenir des informations analytiques et physico-chimiques des solutions électrolytiques. Elle est employée pour déterminer les espèces ioniques en solution. Elle est également employée dans l'acide-base, la précipitation et les titrages calométriques à détecter les limites. Cependant, le plus grand avantage de la conductimétrie est l'étude fondamentale de la chimie de solution.

Chapitre II : Méthodes d'étude de complexes

La loi d'ohm déclare que le courant I (des ampères) entrant dans un conducteur est directement proportionnel à la force électromotrice appliquée E (volts) et inversement proportionnel à la résistance R (ohms) du conducteur :

$$I = E/R$$

La réciproque de la résistance se nomme la conductivité (G): ceci est mesuré dans les ohms réciproques (Ω^{-1}), pour lesquels le nom Siemens (s) est employé. La résistance d'un échantillon de matériel homogène, de longueur l , et de section en coupe a , est donnée par :

$$R = \rho * l/a$$

Où ρ est une propriété caractéristique du matériel nommé la résistivité (autrefois appelé résistance spécifique). Les unités de l , a , et ρ sont respectivement les mètres, des mètres carrés, et Ωm .

Autrefois, des mesures de résistivité ont été faites en termes d'un cube en centimètre de substance, donnant à ρ les unités en cm . L'inverse de la résistivité est la conductivité, κ (autrefois conductibilité spécifique), dont elle est dans le système SI la conductance de un mètre cube de substance et qui possède l'unité $\Omega^{-1}.\text{cm}^{-1}$.

La conductibilité d'une solution électrolytique à n'importe quelle température dépend seulement des ions présents, et leur concentration. Quand une solution d'un électrolyte est diluée, la conductivité diminue, puisque peu d'ions sont présents par millilitre de solution pour porter le courant. Si toute la solution est placée entre deux électrodes à une distance de 1 cm. et cette distance est assez grande pour contenir toute la solution, la conductivité augmentera avec l'augmentation de la dilution. C'est due aux effets inter-ioniques pour les électrolytes forts et à l'augmentation du degré de dissociation pour les électrolytes faibles.

La conductivité molaire (Λ) d'un électrolyte est définie comme étant la conductivité due à une mole et est donnée par :

$$\Lambda = 1000\kappa / C = \kappa 1000V$$

Où C est la concentration de la solution en mole. L^{-1} , et V est la dilution en L/mol (c.à.d. le nombre des litres contenant une mole). Et puisque κ possède une unité de $\Omega^{-1}.\text{cm}^{-1}$, l'unité de Λ est $\Omega^{-1}.\text{cm}^2.\text{mol}^{-1}$ ou $\Omega^{-1}.\text{m}^2.\text{mol}^{-1}$.

Chapitre II : Méthodes d'étude de complexes

Pour les électrolytes forts la conductivité molaire augmente avec l'augmentation de la dilution, mais elle semble approcher une valeur limite connue sous le nom de "conductivité molaire à la dilution infinie" [10]. La quantité de Λ_{∞} peut être déterminée par extrapolation graphique pour les solutions diluées des électrolytes forts. Pour les électrolytes faibles la méthode d'extrapolation ne peut pas être employée pour la détermination de Λ_{∞} mais peut être calculée à partir des conductivités molaires à la dilution infinie des ions, par la loi de la migration des ions indépendante.

À la dilution infinie les ions sont indépendants l'un de l'autre, et chacun contribue sa part de toute la conductivité, ainsi : $\Lambda_{\infty} = \Lambda_{\infty}(\text{cat}) + \Lambda_{\infty}(\text{an})$

Dont $\Lambda_{\infty}(\text{cat})$ et $\Lambda_{\infty}(\text{an})$ sont les conductivités molaires ioniques respectivement à la dilution infinie des cations et des anions [11].

Les valeurs pour la conductivité molaire ionique limite de quelques ions dans l'eau à 25°C sont rassemblées dans le tableau 1.

Tableau 1. Valeurs de conductivité molaire ionique limite

OH^-	198.3
Cl^-	78.1
Cu^{+2}	107.2
Zn^{+2}	105.6
Ca^{+2}	119.0

VIII- Approches Théoriques

Nous détaillons cette partie parce qu'on a appliqué quelques théories et leurs équations dans notre travail.

VIII-1- La théorie des orbitales moléculaires frontières (FMO).

La théorie FMO est basée sur les approximations suivantes :

- 1- Toutes les interactions entre OM occupées peuvent être négligées.
- 2- Toutes les interactions occupée-vacante, à l'exception des interactions frontalières HOMO, LUMO, peuvent être négligées.

- 3- Le système est correctement décrit par une seule configuration électronique.
- 4- Les OF utilisées dans le traitement standard sont celles des réactifs de départ.
- 5- La théorie des OF ne s'applique qu'aux réactions bimoléculaires. Les systèmes unimoléculaires sont formellement découpés en fragments appropriés, dont la recombinaison est ensuite traitée comme une réaction bimoléculaire.

L'approximation des orbitales frontières a permis d'interpréter les règles de Woodward-Hoffmann [12] établies en 1965. Ces règles sont une extension de la description quantique de la liaison au déroulement des réactions chimiques.

La théorie des orbitales moléculaires frontières (OMF) permet d'analyser la réactivité des molécules en termes d'interactions des orbitales moléculaires des réactifs. Le concept d'orbitales frontières simplifie le problème en ne considérant que les interactions les plus importantes [13].

VIII-2- Théorie de l'état de transition

La théorie de l'état de transition vise à fournir une expression mathématique pour les constantes de vitesse des réactions élémentaires. Elle est basée sur quatre hypothèses [14, 15, 16]:

Il existe une surface, située au niveau de l'état de transition, divisant la surface d'énergie potentielle entre la région des réactants et la région des produits. Les trajectoires traversant cette surface en provenance de la région des réactants et en direction de la région des produits ne peuvent que conduire à la formation des produits.

- Même lorsque réactants et produits ne sont pas à l'équilibre chimique, les réactants sont en équilibre avec les complexes activés (systèmes moléculaires à l'état de transition).
- Dans leur région, les molécules de réactants sont à l'équilibre thermique.
- La réaction chimique est électroniquement adiabatique, et ceci même au voisinage de l'état de transition.

Dans ces conditions, la constante de vitesse k est donnée par l'équation d'Eyring [17] :

$$k = \frac{k_b T}{h} \exp\left(\frac{\Delta^\ddagger S}{R}\right) \exp\left(\frac{\Delta^\ddagger H}{RT}\right) = \frac{k_b T}{h} \exp\left(\frac{\Delta^\ddagger G}{RT}\right)$$

K_B : la constante de Boltzmann,

h : la constante de Planck,

R : la constante des gaz parfaits,

T : la température,

ΔG^\ddagger : l'enthalpie libre d'activation.

ΔS^\ddagger : entropie libre d'activation

ΔH^\ddagger : enthalpie d'activation

Les valeurs d'activation des grandeurs thermodynamiques correspondent à leurs variations molaires pour aller des réactants aux complexes activés.

Il est intéressant de remarquer que dans le cadre de la théorie de l'état de transition, pour connaître la constante de vitesse d'une réaction élémentaire, il suffit de connaître les paramètres thermodynamiques du ou des réactant(s) et ceux de l'état de transition. Il est donc tout à fait possible de ne caractériser que certains points de la surface d'énergie potentielle pour avoir accès à la vitesse d'une réaction chimique.

VIII-3 Principe HSAB (Hard and Soft Acids and Bases) global

Considérations expérimentales

Le concept de dureté chimique, à l'opposé de la dureté physique, est apparu en chimie en 1963. Il est apparu en relation avec une étude de la réaction acido-basique généralisée de G.N. Lewis $A + :B = A :B$ (1)

A est un acide de Lewis, ou accepteur d'électron, et B est une base, ou donneur d'électrons.

Puisque le complexe acide-base, $A : B$, peut être une molécule organique, inorganique, un complexe ionique, ou n'importe quelles molécules qui sont liées entre elles même avec une liaison chimique faible l'application de l'équation (1) inclut la plus grande partie chimique.

Des études plus récentes sur le concept de la dureté chimique sont effectuées par *Chatt et Schwarzenbach*. Ils ont montrés indépendamment, que des ions métalliques ont pu être partagés en deux classes, (a) et (b), selon les affinités relatives pour des ligands avec plusieurs atomes donneurs dans des solutions aqueuses.

Chapitre II : Méthodes d'étude de complexes

Classe (a) N >> P > As > Sb *Classe (b)* N << P > As > Sb

O >> S > Se > Te

O << S > Se - Te

F > Cl > Br

F < Cl < Br < I

Edwards avait fait un travail similaire avant sa classification, en se basant sur la basicité du proton et la facilité de l'oxydation de divers ligands. Il a également comparé les vitesses de réaction de divers substrats avec les mêmes ligands.

L'existence de deux classes des électrophiles a été clairement démontrée.

- Les ions métalliques étaient simplement un groupe d'électrophiles.
- Les ions métalliques de la classe (a) ont réagi plus rapidement, et plus fortement, avec les nucléophiles qui étaient très basiques vis-à-vis du proton.
- Les ions de la Classe (b) ont réagi plus rapidement avec les nucléophiles qui étaient facilement oxydables.
- Ces ions métalliques sont des acides de Lewis.
- Les ligands avec lesquels ils forment les complexes sont simplement des bases de Lewis (et Bronsted).

Ainsi il serait possible de classer d'autres acides de Lewis comme classe (a) ou (b).

En raison d'une déficience d'information sur des constantes de formation dans l'eau, il a été nécessaire d'employer une série d'autres données expérimentales.

Le classement des atomes donneurs des bases par ordre d'électronégativité croissant donne

As < P < Se < S-I ~C < Br < Cl < N < O < F

Les constatations expérimentales conduisent aux conclusions suivantes :

- Les acides de classe (a) forment des complexes plus stables avec les atomes donneurs de droite.
- Les acides de la classe (b) préfèrent les atomes donneurs de gauche.

Souvent l'existence ou la non-existence des composés, ou des complexes, ont pu être employés comme un indicateur. Les vitesses de réaction ont pu également être employés en considérant le complexe active à être un complexe d'acide-base, A : B.

Le tableau 2 donne le résultat de cette classification nouvelle des acides et bases. [18]

Chapitre II : Méthodes d'étude de complexes

Tableau 2 : Classement des acides de Lewis

Hard ions	Borderline ions	Soft ions
Al^{3+} , Be^{2+} , Ca^{2+} , Ce^{3+} Co^{3+} , Cr^{3+} , Fe^{3+} , Ga^{3+} , H^+ In^{3+} , La^{3+} , Mg^{2+} , Mn^{2+} Na^+ , Sc^{3+} , Sn^{4+} , K^+ , Ti^{4+} , U^{4+} , Zr^{4+}	Bi^{3+} , Co^{2+} , Cu^{2+} , Fe^{2+} Ir^{3+} , Ni^{2+} , Pb^{2+} , Ru^{2+} , Sn^{2+} , Zn^{2+}	Ag^+ , Au^+ , Cd^{2+} , Cu^+ Hg^+ Hg^{2+} , Pd^{2+} , Pt^{2+} , Tl^+ Tl^{3+}

Tableau 3 : Classement des bases de Lewis

Hard base	Borderline base	Soft base
H_2O , F^- , ROH , RO^- R_2O , NH_3 , Cl^- , ClO_4^- SO_4^-	N_2 , Br^- , $C_6H_5NH_2$, N_3^-	H^- , R^- , I^- , CN^- , CO , RNC , R_3P , R_2S

Puisque la polarisabilité signifie la déformation du nuage électronique par l'effet d'un champ électrique, et puisque les objets qui sont facilement déformables sont mous, ceci mène aux deux classes des acides à s'appeler durs et du mou, respectivement. Ce qui se passe vraiment c'est une déformation en présence d'autres atomes ou groupes avec lesquels la liaison se produisait. La polarisabilité optique, bien qu'elle soit une mesure utile de mollesse, elle n'est pas tout à fait correcte.

Si on compare la liste d'atomes donneurs pour des bases données ci-dessus, il est évident que la polarisabilité est grande à gauche et diminue quand on va vers la droite.

En se basant sur cette classification, Pearson [19] a formulé son principe HSAB comme suit :

« Les acides durs préfèrent réagir avec les bases dures et les acides mous préfèrent réagir avec les bases molles ».

Sachant que :

Les acides *durs* comportent généralement des atomes accepteurs de petite taille, hautement chargés et ne possédant pas de doublets non liants sur leur couche de valence et les acides *mous* possèdent des atomes accepteurs peu chargés et de grande taille, facilement polarisables et peu électronégatifs.

Les atomes donneurs des bases *dures* se caractérisent par une électronégativité forte, une faible polarisabilité et sont difficiles à oxyder. Une base avec des atomes donneurs présentant des propriétés inverses est dite *molle*.

VII.3.1. Concepts chimiques de réactivité résultant du principe HSAB

a. Potentiel chimique électronique μ

La figure 1 montre la variation de l'énergie totale d'une espèce chimique en fonction du nombre d'électrons. Le système peut être un atome, un ion ou un radical. Les énergies sont toutes négatives. Expérimentalement, on ne peut connaître que les points sur la courbe correspondants à des valeurs entières de N (nombre d'électrons). Cependant, il est plus commode de considérer une courbe de lissage liant les points.

b. Potentiel d'ionisation I

C'est l'énergie nécessaire pour arracher un électron d'un système. C'est-à-dire l'énergie nécessaire pour passer de la molécule neutre (N électrons) au cation (N-1 électrons) : (M + I



c. Affinité électronique A

C'est l'énergie gagnée par un système lorsqu'il capte un électron. C'est à dire le gain d'énergie qu'accompagne le passage d'un système neutre à un anion. (M \rightarrow M⁻ + A)

$$A = E(N) - E(N+1)$$

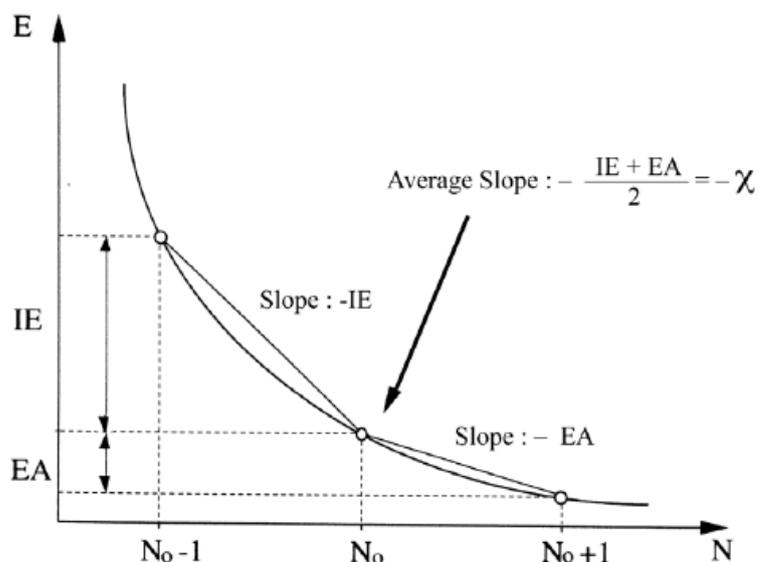


Figure 1 : Variation de l'énergie(E) du système en fonction du nombre total d'électrons (N)

En analysant la figure1, on peut déduire que :

La pente P_1 du segment liant les points ($N-1$) et N n'est autre que $-I$

La pente P_2 du segment liant les points N et ($N+1$) n'est autre que $-A$

Par conséquent, la pente moyenne au point N peut être approchée comme la valeur moyenne des deux pentes P_1 et P_2 :

$$pente = \frac{P_1 + P_2}{2} = \frac{-I - A}{2} \quad (2)$$

Cependant, la quantité $(-I-A)/2$ n'est autre que l'électronégativité de Mulliken au signe près.

Parr [20] a montré que la pente de la courbe (figure 1) est égale au potentiel chimique électronique μ .

$$pente = \mu = \left(\frac{\partial E}{\partial N} \right) \quad (3)$$

Cette propriété mesure la tendance des électrons à s'échapper d'une molécule. C'est une constante caractéristique de la molécule.

A partir des résultats précédentes, il vient :

$$\mu = -\chi \quad (4)$$

Si on fait réagir deux espèces chimiques A (acide) et B (base), les électrons vont se transférer de B vers A pour former une liaison de coordination. Mais cela ne peut se produire que si le potentiel chimique électronique de B est supérieur à celui de A ($\mu_B > \mu_A$). De plus, le transfert d'électrons va accroître le potentiel de A (μ_A) et décroître le potentiel de B (μ_B) jusqu'à ce qu'ils deviennent égaux au potentiel de la molécule AB (μ_{AB}) comme c'est illustré par la figure 2.

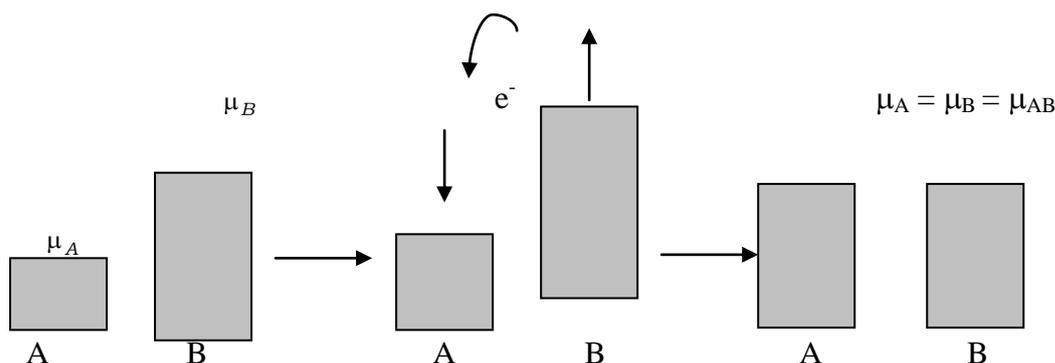


Figure 2 Variation des potentiels chimiques des deux espèces A et B lors d'une réaction

d. Dureté absolue

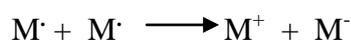
La deuxième propriété qu'on peut tirer à partir de la figure 2 est celle qui exprime la vitesse de changement de courbature de la pente. Cette propriété est définie comme la dureté chimique :

$$\eta = \frac{1}{2} \left(\frac{\partial^2 E}{\partial N^2} \right) = \frac{1}{2} \left(\frac{\partial \mu}{\partial N} \right) \quad (5)$$

En utilisant la méthode des différences finies, on obtient :

$$\eta = \frac{I - A}{2} \quad (6)$$

La dureté absolue exprime la résistance d'un système au changement de son nombre d'électrons. Pour illustrer cette notion de résistance, nous considérons la réaction suivante :



Dans cette réaction un électron est pris de M et donné à M.

Le changement d'énergie correspondant est :

$$\Delta E = 2 \Delta E_M = (E_M^+ + E_M^-) - (E_M^{\cdot} + E_M^{\cdot}) = (E_M^+ - E_M^{\cdot}) + (E_M^- - E_M^{\cdot}) = I - A$$

Par conséquent :

$$\Delta E_M = \frac{I - A}{2} \quad (7)$$

ΔE_M exprime la dureté de M. Une valeur nulle ou faible de la dureté signifie qu'il est facile pour les électrons de partir de M et vice-versa.

Par conséquent, on peut conclure que :

- Si ΔE_M est faible, la molécule M est dite molle (*soft*).
- Si ΔE_M est grande, la molécule M est dite dur (*hard*).

e. Mollesse absolue

La mollesse absolue d'un système est définie comme l'inverse de la dureté :

$$S = \frac{1}{2 \eta} \quad (8)$$

Remarque

Sachant que le succès d'un modèle de réactivité vient avant tout de sa capacité à rationaliser des principes de réactivité empiriques comme le principe HSAB de Pearson. D'autre part, Les mêmes concepts chimiques ont été dérivés à partir de la théorie de la fonctionnelle de densité (DFT). Mais un des reproches qui a été fait à Pearson a propos du principe HSAB est le manque d'une définition rigoureuse de la dureté et de la mollesse. Dans le cadre de la DFT, la dureté chimique est clairement définie (5) et une expression en est fournie par (6). La classification des acides et des bases dans la catégorie « *dur* » ou « *mou* » que permet cette définition est en accord avec le principe HSAB. De plus, il à été récemment montre par Ayers [12] que la dureté chimique, telle qu'elle est définie dans le cadre de la DFT, peut être reliée à la charge, à la taille et à la polarisabilité d'un cation ou d'un anion, confirmant que l'utilisation de la DFT doit permettre de rationaliser le principe HSAB.

VII.3.2 Principe de la dureté maximale MHP

Pearson a formulé son principe de la dureté maximale (MHP) [21,22] comme suit « Il paraît que les molécules s'arrangent de telle façon à être les plus dures possibles ». Après plusieurs années et en se basant sur les concepts de la mécanique statistique et de la DFT, *Parr et Chattaraj* [23] ont fourni une justification théorique du principe MHP. *Chattaraj et al.* [24] ont stipulé que la dureté chimique a été un indice primordial de stabilité de structures moléculaires (c.à.d quand la molécule évolue d'une forme instable vers une forme équilibrée sa dureté globale augmente). La diminution de la dureté globale implique l'évolution d'une forme stable vers une autre moins stable.

VII .4. Concepts chimiques et indices de réactivité dérivant de la DFT

VII. 4.1. Concepts et indices globaux de réactivité

La théorie DFT est une branche de mécanique quantique qui utilise la fonction de densité électronique, $\rho(r)$ (la densité est obtenue en intégrant le ψ^2 sur toutes les coordonnées de tous les électrons à l'exception d'une seule), à la place de la fonction d'onde usuelle, ψ , pour décrire un système chimique. Puisqu' un système est une collection quelconque d'électrons et de noyaux, il peut être un atome, une molécule, un ion, un radical ou plusieurs molécules dans un état d'interaction. Hohenberg et Kohn ont prouvé en 1969 que l'énergie de l'état fondamental d'un système chimique est une fonctionnelle uniquement de la densité électronique ceci dans un premier théorème en suite ils ont généralisé le principe variationnel à la fonctionnelle d'énergie de la densité électronique. Donc à l'aide de ces deux théorèmes on a pu élaborer une théorie dans laquelle la variable de base est la densité électronique $\rho(r)$.

En fin l'introduction des orbitales par Kohn et Sham a permis de trouver un moyen pour calculer approximativement les propriétés de toute système électronique.

La DFT qui sert à la détermination des propriétés électroniques d'un système est appelée DFT fondamentale ou computationnelle, c'est une méthode de calcul qui s'est imposée comme une méthode crédible aux méthodes quantiques *ab initio*. La DFT est pratique pour la détermination de concept, plusieurs concepts chimiques de base (dureté, électronégativité) apparaissent naturellement. Ainsi la DFT est utile non seulement pour leur calcul mais aussi de les mieux comprendre cet aspect de la DFT est la cause d'une nouvelle branche qu'on l'a nomme DFT conceptuelle.

VII. 4.2. Les bases de la DFT fondamentale

VII.4.2.1. Premier théorème de Hohenberg et Kohn

Le premier théorème de Hohenberg et Kohn (H-K), expose que la densité électronique, $\rho(r)$, détermine le potentiel externe (c.à.d due aux noyaux), $v(r)$. La démonstration de ce théorème a été qualifiée d'extrêmement simple par Parr et Yang [25].

L'énergie totale d'un système d'électrons dont la densité électronique est $\rho(r)$ et soumise à un potentiel $v(r)$, est donc :

$$E_v[\rho(r)] = \int \rho(r)v(r)dr + F[\rho(r)] \quad (9)$$

Tel que ;
$$F[\rho(r)] = T[\rho(r)] + V_{ee}[\rho(r)]$$

VII.4.2.2 Deuxième théorème de Hohenberg et Kohn

Le deuxième théorème de H-K généralise le principe variationnel. Il indique que pour une densité d'essai, $\rho'(r)$, tel que $\rho'(r) \geq 0$, et

$$\int \rho'(r)dr = N \quad (10)$$

Cette condition est vérifiée pour n'importe quelle densité électronique.

On a $E_0 < E_v[\rho'(r)]$ ou $E_v[\rho'(r)]$ est la fonctionnelle exprimé dans l'équation 9.

La recherche de la densité électronique optimale sous la contrainte de l'équation 10 conduit à :

$$\delta \left\{ E_v[\rho(r)] - \mu \left[\int \rho(r)dr - N \right] \right\} = 0 \quad (11)$$

Où μ est le multiplicateur de Lagrange associé à la contrainte. On obtient donc :

$$\frac{\delta E_v[\rho(r)]}{\delta[\rho(r)]} - \mu = 0 \quad (12)$$

$$\mu = v(r) + \delta \frac{F[\rho(r)]}{\delta \rho(r)} \quad (13)$$

a. Electronégativité et potentiel chimique électronique

Parr a défini le potentiel chimique électronique et l'électronégativité par :

$$\mu = -\chi = \left(\frac{\partial E}{\partial N} \right)_{v(r)} \quad (14)$$

La définition de μ dans l'équation (14) est plus préférable que celle donnée dans l'équation (12) qui donne μ comme une fonctionnelle $E[\rho(r)]$ dépendante ρ , qui n'est pas bien définie. Tandis qu'on peut avoir la variation de E par rapport à N

Cette définition est exactement la même déduite par Pearson à partir de la figure 1.

b. Dureté et mollesse chimiques

Vue la discontinuité de l'énergie en fonction de N , on utilise généralement l'approximation de la différence finie pour obtenir η et S . Dans le cadre de cette approximation, η et S peuvent être écrits comme suit [26]:

$$\eta = \frac{I - A}{2} \quad (15)$$

$$S = \frac{1}{I - A} \quad (16)$$

I et A sont respectivement le potentiel de la 1^{ère} ionisation verticale et l'affinité électronique de la molécule.

Remarque : Le potentiel chimique électronique μ et la dureté globale η peuvent être calculés à partir des énergies des orbitales moléculaires frontières ϵ_{HOMO} et ϵ_{LUMO} comme suit [26,27]:

$$\mu = (\epsilon_{\text{HOMO}} + \epsilon_{\text{LUMO}}) / 2 \quad (17)$$

$$\eta = (\epsilon_{\text{LUMO}} - \epsilon_{\text{HOMO}}) \quad (18)$$

c. Electrophilie globale

L'indice d'électrophilie ω est lié au potentiel chimique μ par la relation suivante [28] :

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (19)$$

Cet indice exprime la capacité d'un électrophile d'acquérir une charge électronique supplémentaire.

d. Indice de nucléophilie globale

On note que l'indice de nucléophilie ne peut pas être définie par une procédure variationnelle, parce qu'il n'y a pas une stabilisation électronique moléculaire le long de la soustraction de la densité électronique d'une molécule.

En absence d'un descripteur de nucléophile, *Domingo et al.* [29] ont proposé que le fait que si une molécule est faiblement électrophile, alors elle est systématiquement fortement nucléophile ceci ne soit vraie que pour des molécules simples. Par contre, les éthylènes capto-donneurs (CD) et les molécules complexes portant plusieurs groupements fonctionnels, peuvent être à la fois de bons nucléophiles et de bons électrophiles [30]. Par conséquent, l'indice de nucléophilie ne peut pas être défini comme l'inverse de l'électrophilie. Très récemment, *Domingo et al.* ont prouvé que le caractère nucléophile d'une molécule peut être relié à l'aptitude de supprimer sa densité électronique. La plus simple approche de nucléophilie est de la considérer comme une valeur négative des potentiels d'ionisation de la phase gazeuse (intrinsèque), IP, à savoir, $N = -IP$.

Pour des valeurs élevées de nucléophilies correspondent des valeurs faibles de potentiels d'ionisation et inversement. *Domingo et al.* ont utilisé les énergies (HOMO) obtenus par la méthode de Kohn-Sham.

L'indice de nucléophilie (N) empirique (relatif) est défini comme suit [31] :

$$N_u = \mathcal{E}_{HOMO(Nu)} - \mathcal{E}_{HOMO(TCE)} \quad (20)$$

On note que l'échelle de la nucléophilie est référencie par rapport à la molécule tetracyanoethylene (TCE) prise comme une référence car elle présente la plus basse énergie HOMO dans une grande série de molécules déjà étudiées dans le cadre des cycloadditions polaires de Diels-Alder.

Sachant que cet indice a été validé avec succès par les données expérimentales cinétiques disponibles pour des amines, des di-imines, des anilines, des alcools, des éthers, des alcènes, et des Π -nucleophiles.

VII.4.3. Indices locaux de réactivité dérivant de la DFT conceptuelle

Le principe HSAB appliqué dans un sens global nous permet de calculer le potentiel chimique électronique μ , l'électronégativité χ , la dureté globale η et la mollesse globale S d'une molécule. Toutes ces propriétés caractérisent le système moléculaire à l'état isolé. Cependant, les chimistes s'intéressent surtout aux interactions entre molécules, c'est à dire à la réactivité chimique.

Pour déterminer les sites réactifs d'une molécule lors de l'approche d'un agent électrophile, nucléophile ou radicalaire, les chimistes utilisent les charges nettes pour favoriser une interaction par rapport à une autre. Cependant, il est bien connu que les charges nettes calculées sur les différents sites d'une molécule ne sont pas un bon descripteur pour décrire les interactions entre molécules, particulièrement, pour les réactions contrôlées par les frontières c'est à dire les interactions Soft-Soft. En effet, la prédiction de la réactivité à l'aide des charges nettes peut conduire à des prédictions contradictoires avec l'expérience [32,33].

Comme alternative au calcul des charges, les études récentes [34,35] ont bien montré l'utilité d'appliquer le principe HSAB dans un sens local pour l'étude des interactions entre molécules donc pour la réactivité local :

Dans ce qui suit, nous présentons succinctement le fondement théorique des principaux indices locaux utilisés actuellement pour la prédiction des sites réactifs d'une molécule, en l'occurrence : les indices de Fukui et les nucléophilies locales.

a. Fonction de Fukui

La fonction de Fukui f_k , correspondant au site k d'une molécule, est définie comme la première dérivée de la densité électronique $\rho(r)$ d'un système par rapport au nombre d'électrons N à un potentiel externe $v(r)$ constant [20] :

$$f_k = \left[\frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right]_{v(r)} = \left[\frac{\delta \mu}{\delta v(r)} \right]_N \quad (21)$$

Chapitre II : Méthodes d'étude de complexes

La forme condensée des fonctions de Fukui dans une molécule avec N électrons a été proposée par Yang et Mortier [36]:

$$f_k^+ = [q_k(N+1) - q_k(N)] \quad \text{Pour une attaque nucléophile} \quad (22)$$

$$f_k^- = [q_k(N) - q_k(N-1)] \quad \text{Pour une attaque électrophile} \quad (23)$$

$$f_k^0 = [q_k(N+1) - q_k(N-1)]/2 \quad \text{Pour une attaque radicalaire} \quad (24)$$

$q_k(N)$: population électronique de l'atome k dans la molécule neutre.

$q_k(N+1)$: population électronique de l'atome k dans la molécule anionique.

$q_k(N-1)$: population électronique de l'atome k dans la molécule cationique.

Il a été montré [20], pour les réactions contrôlées par les frontières, qu'une grande valeur de l'indice de Fukui signifie une grande réactivité du site.

b. Mollesse locale

La mollesse locale s_k est définie par [9] :

$$s_k = \left[\frac{\partial \rho(r)}{\partial \mu} \right]_{v(r)} = \left[\frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right] \left[\frac{\partial N}{\partial \mu} \right]_{v(r)} = S f_k \quad (25)$$

Les mollesses locales condensées s_k^\pm peuvent être facilement calculées à partir des fonctions de Fukui condensées f_k^\pm et de la mollesse globale S :

$$s_k^- = S [q_k(N) - q_k(N-1)] = S f_k^- \quad (26)$$

$$s_k^+ = S [q_k(N+1) - q_k(N)] = S f_k^+ \quad (27)$$

c. Electrophilie locale

Le site le plus électrophile peut être facilement identifié par l'indice de l'électrophilie locale, ω_k [37]; défini comme le produit de l'indice d'électrophilie globale ω et l'indice de Fukui électrophilique f_k^+ .

$$\text{Avec} \quad \omega_k = \omega f_k^+ \quad (28)$$

$$\sum \omega_k = \omega$$

d. Nucléophilie locale

La nucléophilie locale d'un site k a été définies par plusieurs indices :

Le premier indice utilisé été l'indice de Fukui électrophilique, f_k^- .

La nucléophilie a été exprimée aussi en termes de mollesse locale c'est-à-dire par S_k^- , ou par ω_k^- , tel que.

$$\omega_k^- = \omega f_k^- \quad (29)$$

Cependant l'intégration de l'équation (26) donne:

$$\int \omega_k^-(r) dr = \int \omega f_k^-(r) dr$$

$$\int \omega_k^-(r) dr = \omega \int f_k^-(r) dr \quad \text{Or} \quad \int f_k^-(r) dr = 1$$

Donc

$$\int \omega_k^-(r) dr = \omega$$

La somme des nucléophilies locales est égale à l'électrophilie globale. Donc cette définition est incorrecte. Il est de même pour la mollesse locale.

Il a été montré récemment que le site le plus nucléophile peut être facilement identifié par l'indice de la, N_k [38]; défini comme le produit de l'indice de nucléophile globale N_u et l'indice de fukui nucléophilique f_k^- .

$$N_{uk} = N_u f_k^- \quad (30)$$

Avec
$$N_u = \sum N_{uk} \quad (31)$$

Références

- [1] Encyclopaedia Universalis , Chimie analytique. 2004.
- [2] D.R.Browning ; Méthodes spectroscopiques, Ed Masson, Paris, 2000.
- [3] J.Mc Murry ; Chimie organique, les grands principes, Paris, 2000.
- [4] M. Schmitt et J. Popp. Raman spectroscopy at the beginning of the twentyfirst century. Journal of Raman Spectroscopy, 2006. 37:20–28.
- [5] I. Ursu, La résonance paramagnétique électronique, Dunod, Paris (1968).
- [6] A. Abragham, B. B. Bleaney, Electron Paramagnetic Resonance of transition ions, Clarendon, Oxford University press (1969); Traduction française: Résonance paramagnétique électronique des ions de transition, PUF, Paris (1971).
- [7] J. E. Wertz, J. R. Bolton, Electron Spin Resonance, McGraw-Hill, New York (1972);réédité par Chapman and Hall, New York (1986).
- [8]. M. Brunel, F. Bergevin Diffraction d'un faisceau de rayons X en incidence très rasante, Acta Cryst. A42 (1986), p. 299-303 ;
- [9]. H. M. Rietveld Line profiles of neutron powder-diffraction peaks for structure refinement, Acta Crystallographica 22. (1967), p. 151-152 ;
- [10] Atkins et Jones, *Chimie: molécules, matière, métamorphoses*, DeBoeck.1998.
- [11] B. LE NEINDRE, Directeur de recherches au CNRS Laboratoire des interactions moléculaires et des hautes pressions Université Paris-Nord, Techniques de l'Ingenieur 2007.
- [12] R. Hoffmann et R. B. Woodward, « Stereochemistry of Electrocyclic Reactions», J.Chem. Am. Soc. 1965, 87, 395-397 ; 2046; 2511; 4389; Angewandte Chemie International Edition in English, 1969, 8, 781.
- [13] A.Rauk, « Orbital interaction theory of organic chemistry », John Wiley and sons, 73, 1994.
- [14]. G. G. Hall, « The Molecular Orbital Theory of Chemical Valency. VIII. A Method of Calculating Ionization Potentials », Proc. R. Soc. London A 1951, 205, 541"552.

Chapitre II : Méthodes d'étude de complexes

- [15]. G. Berthier, « Configurations électroniques incomplètes. 1. La méthode du champ moléculaire self-consistent et l'étude des états à couches incomplètes », *J. Chim. Phys.* 1954, 51, 363-371.
- [16]. G. Berthier, « Extension de la méthode du champ moléculaire self-consistent à l'étude des états à couches incomplètes », *C. R. Séances Acad. Sci.* 1954, 238, 91-93.
- [17] H. Eyring, M. Polanyi, *Phys, Chem.* 1931, 12, 279.
- [18] T .B . Kinraide . Improved scales for metal ion softness and toxicity. *Environ Toxicol Chem.* 2009, 28, 525.
- [19] R.G. Pearson; "Chemical Hardness", Wiley-VCH, Weinheim, 1997.
- [20] R.G. Parr, W. Wang; "Density Theory for atoms and Molecules", Oxford University Press: Oxford, 1989.
- [21] R.G. Pearson, *J. Chem. Ed.*, 1987, 64, 562.
- [22] R.G Pearson, W.E. Palke, *J. Phys. Chem.*, 1992, 96, 3283.
- [23] R.G. Parr, P.K. Chattaraj, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, 113, 1854.
- [24] P.K. Chattaraj, S.J. Sengupta, *Phys. Chem.*, 1999, 103, 6122.
- [25] G.N. Lewis, « Valence and the structure of atoms and molecules, the chemical catalog Co" 1923
- [26] T.M. Lowry, *Chem. Ind.*, 1923, 42, 43.
- [27] R.G. Parr, L.V .Szentpaly, S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, 122, 1922.
- [28] L.R. Domingo, M. Arno, R. Contreras , P. Perez, *J. Phys. Chem.*, 2002, 106 , 952.
- [29] C.K. Ingol, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas.*, 1929, 48, 797.
- [30] [18] G.N. Lewis, « Valence and the structure of atoms and molecules, the chemical catalog Co" 1923.
- [31] W. Langenaeker, K. Demel, P. Geerlings, *J. Mol. Struct. (Theochem).*, 1992, 259, 317.
- [32] P. Geerlings, F. De Proft, W. Langenaeker, *Chem. Rev.*, 2003, 103, 1793

- [33] R.G. Pearson, *J. Chem. Ed.*, 1999, 76, 267.
- [34] K.R.S. Chandrakumar, Sourav Pal, *Int. J. Mol. Sci.*, 2002, 3, 324.
- [35] W.T. Yang, W.J. Mortier, *J. Am. Chem. Soc.*, 1986, 108, 5708.
- [36] P.K. Chattaraj, S. Nath, A.B. Sannigrahi, *J. Phys. Chem.*, 1994, 98, 9143.
- [37] a) P. Pérez, A. Toro-Labbe', A. Aizman, R. Contreras, *J. Org. Chem.*, 2002, 67, 4747.
b) E. Chamorro, P.K. Chattaraj, P. Fuentealba, *J. Phys. Chem. A.*, 2003, 107, 7068.
- [38] P. Pérez, L.R. Domingo, M. Duque-Noreña, E. Chamorro, *J. Mol. Struct. (Theochem)*., 2009, 86: 895.

Chapitre III

Les Sucres et les Métaux

Introduction

Les complexes des sucres avec les cations métalliques sont connus depuis la première moitié du XX^{ème} siècle, bien que les mécanismes de leurs formations et leurs structures ne fussent pas bien compris à l'époque. Toutefois, les recherches sur les dérivés de sucres polyhydroxylés se sont heurtées, d'une part, à la faible stabilité des complexes due au faible pouvoir coordonnant des fonctions hydroxyle et, d'autre part, au caractère polyfonctionnel des sucres nécessitant des stratégies de protection-déprotection pour isoler les fonctions hydroxyles chélatantes.

Les premières recherches à l'interface de la chimie de coordination et de la glycochimie ont consisté dans la complexation de cations métalliques par les fonctions hydroxyle des sucres et leurs dérivés les plus simples (glycosides, acétals cycliques) [1-4]. Ces travaux, sont d'intérêt biologique puisque de tels processus de complexation sont impliqués dans la biodistribution des cations métalliques *in vivo* [5, 6], dans la liaison de substrats de type sucre au site actif d'enzymes [7,8] et la complexation des cations métalliques par les chaînes oligosaccharidiques de la paroi cellulaire [4,9]. Toutefois, ces études se sont heurtées à des difficultés d'isolation (en particulier sous forme cristalline) des complexes, du fait du faible pouvoir coordonnant des fonctions OH et du caractère hygroscopique des complexes étudiés. L'isolation de complexes discrets, en particulier mononucléaires, est difficile [3, 4, 6, 10] en raison de la multifonctionnalité des monosaccharides. Ceci induit ce que ci a été appelé par *Yano et al.* La « flexibilité thermodynamique » de la chélation par les monosaccharides [11] qui cause la formation non contrôlée de différents édifices mono- ou oligonucléaires en solution. Ensuite, les complexes polyol-cation métallique sont souvent très hygroscopiques. Dans le cas particulier des complexes des sucres non fonctionnalisés, il existe, de plus, différentes formes cycliques à l'équilibre en solution via la forme ouverte. Finalement, le caractère oxydable des sucres est également une entrave dans leur utilisation comme complexants [12].

III.1. Les Sucres

I. Rappel sur les sucres

Les sucres ou saccharides sont les biomolécules les plus abondantes sur la planète. Ils sont biologiquement importants. Ce sont les constituants majoritaires de l'alimentation. Les glucides sont des hydroxyaldéhydes et des hydroxycétones. Ils sont subdivisés principalement en oses et osides.

I.1. Les Oses

Les oses, encore appelés monosaccharides ou sucres simples sont les plus simples des glucides qui sont réducteurs. Les sucres simples sont des chaînes carbonées de trois à huit carbones. Ce sont des « dérivés » d'une chaîne droite de polyhydroxy-alcool. Il existe deux classes des oses

- dans la première, un alcool primaire terminal est oxydé en un aldéhyde pour donner un membre de la série des aldoses
- Dans la seconde, un alcool non-terminal secondaire est oxydé pour donner un membre de la famille des cétooses.

I.2 Les osides

Les osides résultent de la condensation, avec élimination d'eau, des molécules d'oses et, éventuellement, de substances non glucidiques également. Ils se subdivisent en holosides et hétérosides.

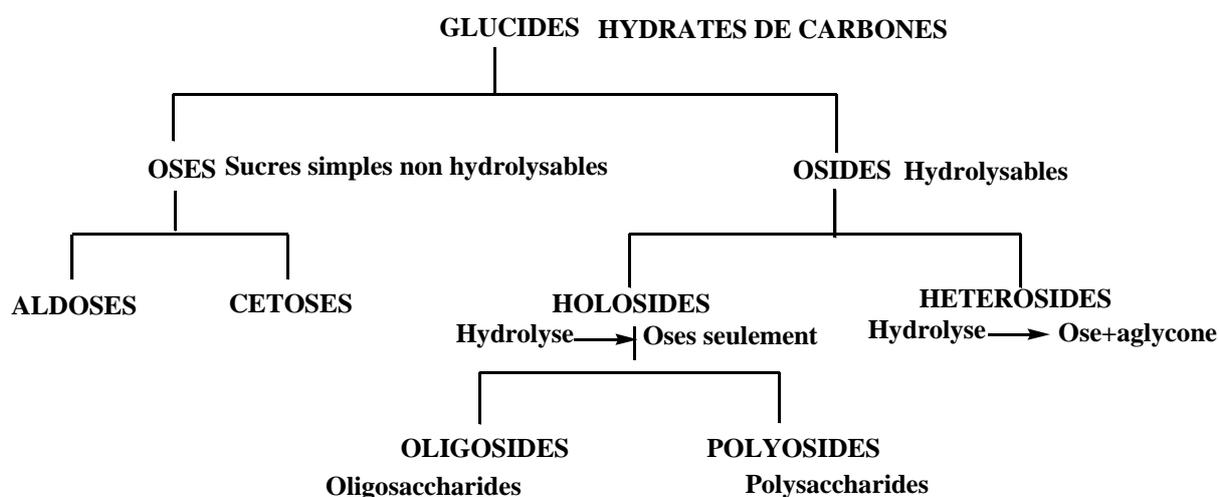
I.2.1 Les holosides

Les holosides sont formés par la réunion de motifs exclusivement glucidiques et, par hydrolyse, ne fournissent donc que des molécules d'oses. Les holosides comportant un nombre restreint d'oses (jusqu'à dix molécules) sont appelés des oligoholosides ; au-delà de dix molécules d'oses, ce sont des polyholosides (polysaccharides). Le degré de polymérisation (DP) permet de caractériser le nombre d'oses associés dans l'holoside. L'amidon et la cellulose, par exemple, sont des polyholosides possédant un degré de polymérisation (DP) pouvant aller jusqu'à 3000 unités. Ce sont de véritables « hauts polymères » naturels.

I.2.2 Les hétérosides

Les hétérosides libèrent par hydrolyse des oses et d'autres molécules non glucidiques appelées généralement aglycones. On distingue encore les O-hétérosides et les N-hétérosides suivant que l'aglycone est lié à un ose par une liaison oxygénée ou azotée.

Parmi les aglycones, on retrouve les acides nucléiques dans lesquels la partie glucidique correspond au D-ribose ou au désoxy-2-ribose et l'aglycone à diverses bases azotées du groupe de la pyrimidine et de la purine.



II. Les sucres simples

II.1. Structure des sucres simples

Les sucres simples, contenant 4, 5 ou 6 atomes de carbone sont appelés respectivement tetroses, pentoses, et hexoses.

Les sucres diffèrent l'un de l'autre non seulement par le nombre d'atomes de carbone mais également par la position dans l'espace des groupements OH. On trouve ainsi dans les glucides une série d'isomères. Cela s'explique comme suit : certains atomes de carbone (dits asymétriques ou chiraux) des molécules de sucre sont liés à 4 atomes ou groupe d'atomes différents. Chaque carbone (asymétrique) d'un sucre simple associé à une fonction alcool secondaire est ainsi un centre chiral. Un changement de position d'un groupement sur ce carbone asymétrique donnera ainsi lieu à l'apparition d'un isomère. La visualisation est plus aisée à l'aide des projections de Fisher dans lesquelles, par convention, la fonction la plus oxydée est placée en haut (CH=O étant plus oxydée que CH₂OH). L'aldohexose pourrait ainsi

être le glucose représenté à la Figure 1. Sur la projection de Fisher, le carbone le plus haut (ici le carbone aldéhydique) est le carbone 1. La numérotation des autres carbones ira ensuite, par ordre décroissant, du haut vers le bas.

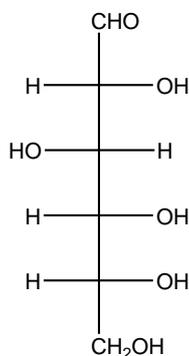


Figure 1. Représentation de Fisher

Lorsque les liaisons de certains carbones asymétriques subissent, sur une représentation de Fisher, une rotation de 180 degrés hors du plan – autrement dit : un changement de position d'un ou plusieurs substituants; cela génèrera des molécules différentes appelées diastéréoisomères. Lorsque toutes les liaisons des carbones asymétriques subissent la même rotation, cela génère deux molécules qui existent sous deux formes appelées isomères optiques ou énantiomères. Chaque énantiomère peut être considéré comme l'image spéculaire (dans un miroir) de l'autre. Le D- et L-glucose sont des énantiomères (Figure 2).

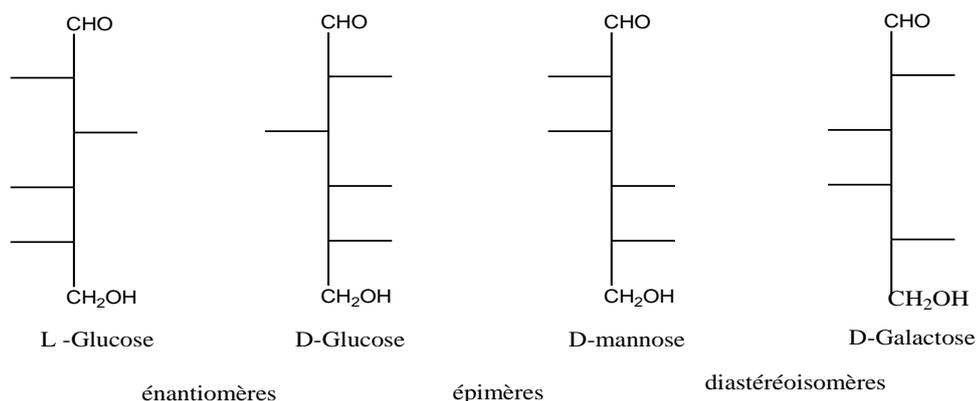


Figure2. Représentation de Fisher de diastéréoisomères, d'énantiomères et d'épimères

Les familles D/L dépendent uniquement de la configuration du carbone chiral le plus éloigné de la fonction aldéhydique, c'est à dire le dernier carbone asymétrique en partant du haut de la projection de Fisher.

Cette nomination D/L provient de l'observation du glycéraldéhyde, dont seule la forme dextrogyre (D) existe dans la nature. Celle-ci possède sur sa projection de Fisher, la fonction OH en située à la droite du carbone asymétrique. Par convention, il en ira de même pour les sucres : lorsque la fonction OH du dernier carbone asymétrique sera située à droite sur la représentation de Fisher, le sucre appartiendra à la série D. Les sucres de la série L, non naturelle, porteront cette fonction à gauche de la représentation de Fisher.

Lorsque deux sucres ne diffèrent que par la position d'un hydroxyle situé sur un carbone asymétrique, ils sont appelés épimères (Figure 2). C'est le cas par exemple, pour le D-glucose et le D-mannose. Par conséquent, le D-mannose et le D-galactose sont donc des épimères du D-glucose mais ne le sont pas, pour autant, entre eux.

Les sucres de la série des cétooses possèdent un centre chiral de moins que les aldoses (C=O non-terminal). Ils ont donc la moitié du nombre des isomères structuraux pour la même longueur de chaîne.

II.2 Structure des sucres cycliques

Les sucres à chaîne ouverte (forme aldéhydique ou cétonique) n'existent qu'en solution où ils constituent des formes de transition (souvent moins de 0,1%), en équilibre avec des formes cycliques. Ces formes cycliques sont les formes habituelles des glucides. Un hémiacétal résulte de l'addition d'une molécule d'un alcool sur une fonction aldéhyde ou une cétone (Figure 3).

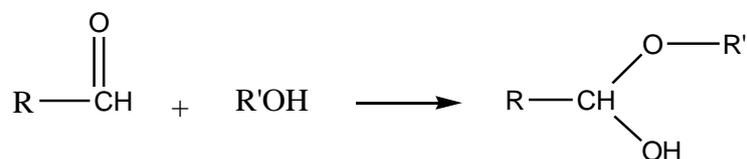


Figure 3 : Réaction de formation d'un hémiacétal

Si, comme dans le cas des oses, un groupe carbonyle et un groupe hydroxyle sont présents sur la même molécule, la formation d'un hémiacétal conduit alors à une structure cyclique. La fermeture du cycle se produit lors de l'attaque d'un -OH secondaire (assimilé à un anion

nucléophile) sur le carbone C=O déficient en électron. Cette attaque peut avoir lieu de chacun des cotés du CHO planaire de sorte que le groupe OH crée en C₁ puisse être orienté dans 2 directions. Par exemple, le glucose de structure linéaire n'existe qu'à l'état de trace. Il se présente préférentiellement sous forme cyclique suite à une hémiacétalisation entre la fonction alcool secondaire située sur le carbone 5 et la fonction aldéhydique. La cyclisation introduit un nouveau carbone asymétrique en position 1. Le carbone est dit anomérique [13]. Il y a donc deux stéréoisomères de cette forme cyclique, différant uniquement par la configuration de ce carbone. On les désigne par α et β et on les appelle formes anomères (Figure 4).

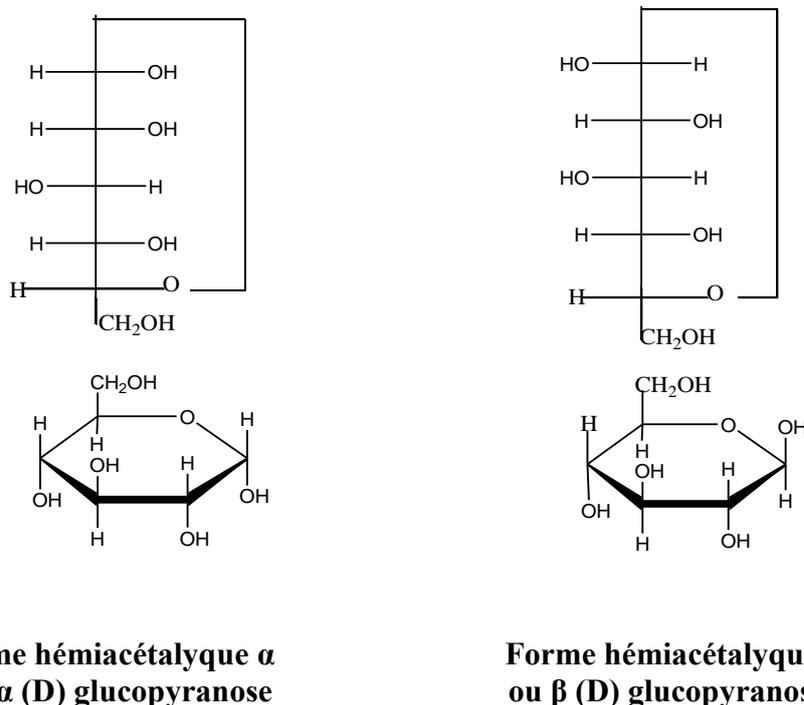


Figure 4 : Représentation des anomères de glucose selon les projections de Fisher et d'Haworth.

Les aldoses répondent positivement aux tests d'oxydation caractéristiques de la présence de la fonction aldéhyde comme la liqueur de Fehling ou le nitrate d'argent ammoniacal. On parle alors de sucres réducteurs. L'extrémité réductrice (portant la fonction aldéhydique) d'un aldose est donc synonyme de carbone anomérique. En théorie les cétooses ne sont pas sensibles à l'oxydation.

A peu d'exceptions, le cycle se compose de 5 atomes (forme furanosique) ou 6 atomes (forme pyranosique), qui est la forme la plus stable. Généralement l'attaque se produit sur le OH situé

en C5, générant un pyranose. Les attaques sur le C4, bien moins communes, produisent un furanose (figure 5).

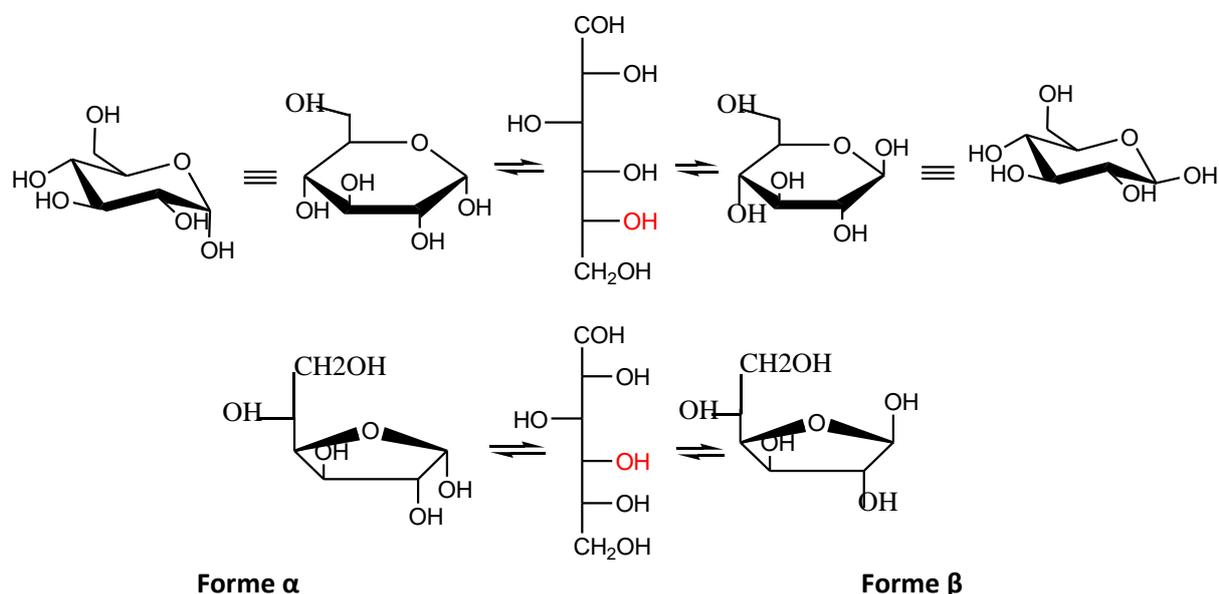


Figure 5 : les différents anomères du glucopyranose et de glucofuranose

Pour ces deux formes cycliques, la représentation de Fisher est souvent abandonnée au profit d'une représentation plus proche de la réalité (représentation de Haworth) : le cycle est supposé plan, les deux liaisons d'un carbone (une équatoriale et une axiale) sont représentées par un trait vertical, les atomes placés au sommet de ces traits sont au-dessus du plan du cycle, les autres en dessous (Figure 6).

La configuration d'un atome asymétrique est fixée. Toutefois, la structure spatiale d'une molécule peut varier après la rotation des carbones ou de leurs substituants autour de l'axe des liaisons simples. On appelle ces différentes structures isomères de conformation.

On distingue les configurations « chaise » et « bateau ». La conformation la plus stable est du type « chaise ». Ceci permet de justifier que la forme β est plus stable que la forme α , car, dans ce cas, tous les substituant y sont en position équatoriale (Figure 6).

Le fructose possède également une forme cyclique à cinq atomes (fructofuranose) et a six atomes (fructopyranose) qui peuvent exister sous deux formes anomères α et β . Les représentations de Haworth du β -(D)-fructopyranose et du β -(D)-fructofuranose sont données à la Figure 6, ci-dessous.

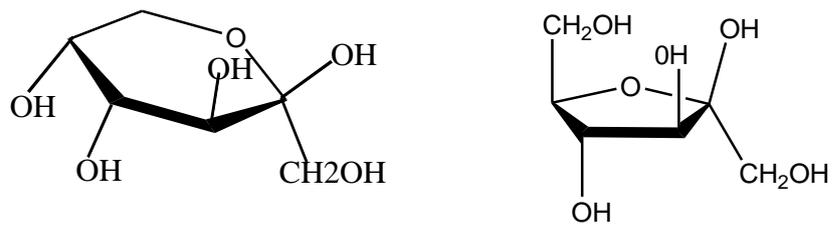


Figure 6: Le Fructofuranose et le fructopyranose

III.2. Les Métaux

Introduction

Les cations de métaux de transition ou de métaux lourds sont, présents sous forme de traces et ne dépassent pas 0.1 % du pourcentage dans le corps humain.

Si leur quantité est très faible, leur rôle est primordial. A l'heure actuelle plus de 2200 métalloprotéines ont été recensées dans la base de données "Protein Data Bank" [14] (PDB). Elles ont toutes des propriétés catalytiques ou structurales pour lesquelles un métal est nécessaire. Dans l'hémoglobine, par exemple, le dioxygène est fixé par le cation Fe(II) dans les poumons puis transporté dans tout l'organisme. De même la dégradation de l'éthanol par le corps humain est-elle effectuée par l'Alcool Deshydrogénase[15-17]. Cette action est rendue possible par la catalyse opérée par Zn(II). Citons enfin la tyrosinase qui catalyse l'oxydation des phénols [18,19] (et notamment celle de la tyrosine) grâce aux systèmes à cuivre de son site actif.

I. Complexes de cuivre

Dans son état d'oxydation +I, l'ion Cu^+ de configuration d^{10} est diamagnétique et forme des complexes non stabilisés par le champ du ligand. Les complexes de ce type sont aisément préparés à partir de ligands polarisables comme des thioéthers, phosphines, nitriles, isonitriles, iodure, cyanure et thiolates. Cependant, les complexes de cuivre(I) ne sont pas employés en imagerie *in vivo* en raison de leur labilité qui peut conduire au relargage de l'élément radioactif par transmétallation ou par transchélation dans l'organisme. Pour l'application envisagée, il est indispensable de piéger sélectivement le radiométal visé par des ligands adaptés qui forment des complexes stables et inertes vis-à-vis de la démétallation.

Dans son degré d'oxydation +II, le cuivre est un métal de configuration d^9 avec un caractère acide de Lewis intermédiaire selon la théorie HSAB de Pearson [20,21] ce qui lui confère une affinité pour les amines et les imines. Les complexes de cuivre possèdent une géométrie plan-carrée, plan-carrée distordue, bipyramidale trigonale, pyramidale à base carrée ou octaédrique distordue. La déformation de Jahn-Teller, dans la forme hexacoordinée de l'ion Cu^{2+} conduit le plus souvent à une élongation axiale ou une compression dans le plan équatorial [22,23]. En raison de la stabilisation énergétique exercée par le champ du ligand, le cuivre(II) est généralement moins labile que le cuivre(I). De ce fait, il s'avère être un meilleur candidat pour l'incorporation dans des produits radiopharmaceutiques.

Le troisième état d'oxydation +III est relativement rare et difficile à atteindre sans l'utilisation de forts ligands donneurs.

Ces trois états d'oxydation sont accessibles pour le cuivre en présence d'un donneur, le cuivre(II) est le seul état d'oxydation pertinent pour des applications en médecine nucléaire.

En solution, l'ion cuivrique a été longtemps considéré hexasolvaté selon une géométrie octaédrique déformée (Fig1).

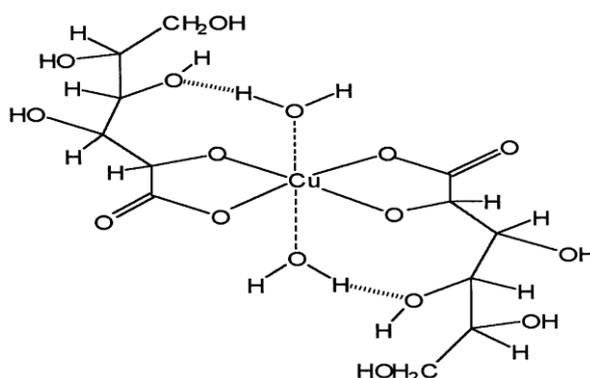


Figure 1 : Complexe de Cu(II) avec l'acide glutamique

Par conséquent, les réactions de substitution sont généralement rapides malgré l'énergie de stabilisation due au champ de ligand. Dans un environnement octaédrique, un gain d'énergie supplémentaire est obtenu, généralement attribué à la distorsion Jahn-Teller, induisant l'allongement d'une ou plusieurs liaisons. Classé comme un cation intermédiaire, la forte affinité de cuivre(II) pour les donneurs tels que les atomes d'azote est bien établie. Avec un rayon ionique relativement petit, et un nombre de coordination respectif de 4 et 6, il est particulièrement adapté à la formation de cycles chélates à six chaînons [24]. L'ion Cu^{2+} est paramagnétique et les complexes obtenus ne peuvent être étudiés par spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (RMN). D'autres techniques spectroscopiques sont employées comme la spectroscopie par résonance paramagnétique électronique (RPE) et la spectrophotométrie d'absorption UV-Visible, pour appréhender le schéma de coordination.

L'affinité de ces ions vis-à-vis les différents ligands ne déroge pas à « l'effet chélate ». Décrit pour la première fois par Schwarzenbach [25] cet effet stabilisant résulte de la formation de métallacycles au sein de la sphère de coordination. Ainsi, l'augmentation

progressive du nombre de cycles chélates au sein du complexe induit un accroissement significatif des constantes de stabilité pour tous les cations métalliques considérés.

Cependant, pour un même nombre de cycles chélates, la stabilité des complexes dépend également du rayon ionique du cation métallique et du nombre d'atomes engagés dans chaque cycle [26, 27, 28]. Des calculs de mécanique moléculaire effectués par Hancock et Martell ont montré que les contraintes stériques au sein du complexe déterminent pour une large part sa stabilité [29, 30]. L'ensemble de ces calculs a montré que l'énergie de contrainte d'un cycle chélate à cinq atomes constitué d'une molécule d'éthylènediamine est minimale pour une distance métal–azote proche de 2,5 Å et un angle de liaison N–M–N voisin de 70°, conditions que seuls les ions volumineux comme In^{3+} et Gd^{3+} sont en mesure de satisfaire. Au contraire, la géométrie idéale du cycle chélate à six atomes formé à partir de la propylènediamine est obtenue pour une distance de 1,6 Å et un angle de 109,5° correspondant à un environnement plus favorable aux ions réduits (Ni^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Fe^{3+}).

II. Complexes de zinc

Les complexes métalliques de ligands sont préparés facilement à partir d'une large variété de sels métalliques de métaux de transitions. Habituellement, la réaction de complexation du ligand avec le sel métallique est réalisée dans un solvant de type alcool. Lorsque le complexe désiré est soluble dans les solvants organiques, un excès de sel métallique est typiquement utilisé pour favoriser la réaction, le reste du sel métallique pouvant être retiré par lavage avec de l'eau par exemple. Les complexes métalliques sont purifiés par recristallisation et parfois par chromatographie, bien que la plupart de ceux ci se dégradent dans ces dernières conditions. Tajmir Riahi et col ont montré que l'interaction des sels de zinc en solution aqueuse avec le D-glucose étudié, $\text{X} = \text{Cl}$ ou Br , ont été isolés et caractérisés par la spectroscopie IR-TF et RMN., et par des mesures molaires de conductivité. La coordination est estimée à 6 suivant 2 OH diol avec quatre H_2O , formant ainsi un octaèdre [31].

III. Complexes de mercure

Parmi les ions métalliques toxiques, on trouve le Hg (II) coopérant avec des ligands de type carbohydrate fonctionnalisé [32] (figure 2).

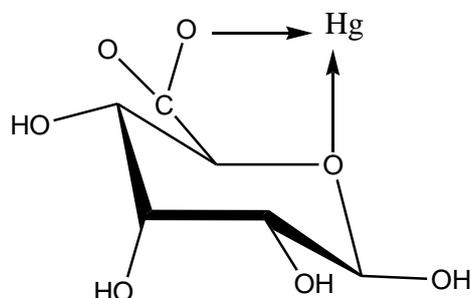


Figure 2 : Complexe de Hg(II) avec un dérivé glucosé

Le mercure est connu par sa toxicité depuis l'antiquité. Une fois libéré des amalgames dentaires, la distribution du mercure dans le corps humain [33], s'effectue sous forme de vapeurs inhalées par les poumons avec un passage dans la circulation sanguine ou par solubilisation dans la salive après oxydation ou par suspension salivaire de particules d'amalgame, suivie d'une absorption par le tractus digestif. Des réactions défavorables peuvent apparaître incluant des allergies et de la génotoxicité. *Schweiki et col.*, ont montré *in vitro* que ces matériaux provoquaient des dommages aux membranes cellulaires, une inhibition des activités de certains enzymes, une actions sur la synthèse des protéines et des acides nucléiques, etc. [34].

Dans notre travail on n'a pas utilisé le mercure dans la synthèse car il est très toxique.

IV. Complexes d'étain

La littérature stipule que Sn(IV) est le plus couramment utilisé, La forte interaction entre cations organostanniques (IV) et des ligands de type sucre a été rapporté par la littérature [35-38] (Figure 3).

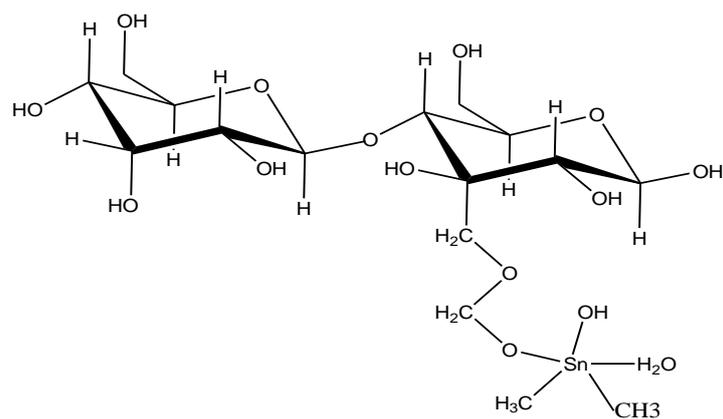


Figure 3 : complexe de Sn(IV) avec un dérivé de lactose

Après une étude cristallographique effectuée par David et col [39] ont montré que la di-*n*-butylstannolane dérivé de 4,6-*O*-benzylidene- α -D-glucopyranoside a une structure dimérique correspondante (Fig. 4), avec chaque atome d'étain tin représente une distorsion trigonal bipyramidale, plus tard la structure du même complexe a été déterminé de nouveau par Cameron et col. [40].

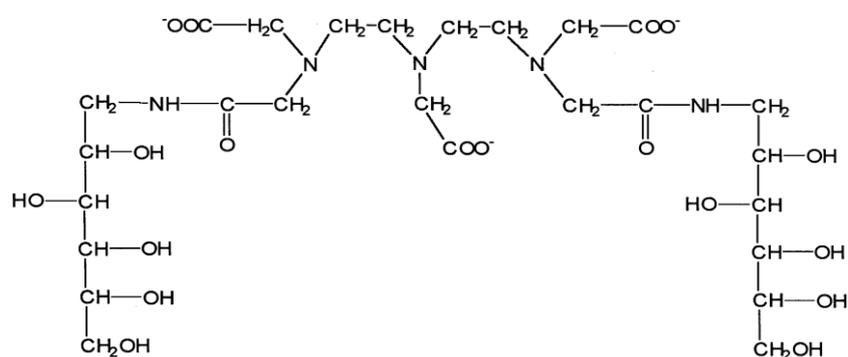


Figure 4 : Di- *n*-butylstannolane

Dans notre travail on synthétisé nos complexes de métaux, donc on se propose de donner la partie expérimentale

Partie expérimentale

Techniques expérimentales

- Infrarouge
Les spectres d'absorption dans l'infrarouge (IR-TF) ont été enregistrés sur un appareil << Mattson Genesis II IR-TF >>. Les valeurs des bandes d'absorption les plus caractéristiques sont données en cm^{-1} .
- Conductivité
Les mesures conductimétriques ont été effectuées à l'aide d'un conductimètre du type CDM230.
- Température de fusion
Les points de fusion (P.F) ont été mesurés sur un appareil Bank Kofler HEIZBANK type WME 50-260°C.
- Spectroscopie UV-Visible
Les spectres d'absorption des solutions obtenus ont été enregistrés à l'aide d'un appareil spectrophotomètre Spectronic-Unicam model UV500.
- Résonance magnétique nucléaire
Les spectres RMN ^1H et RMN ^{13}C sont enregistrés avec un appareil Bruker AC400(400MHZ) et Bruker AC 400 (100MHZ). Les produits ont été analysés dans l'eau deutéré (D_2O).
- Diffraction des rayons X poudre
Un diagramme diffraction de poudre de rayon X a été obtenu en utilisant le diffractomètre de PERT Panalytical X, équipé du rayonnement de Cu ($\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$). Des échantillons ont été chargés sur un support témoin en utilisant une technique latérale de chargement conçue pour réduire des effets préférentiels d'orientation. Des données ont été rassemblées sur la gamme $2\theta = 1.00-80.00$ avec une progression de 0.02.

Synthèse des complexes

I. 1. Synthèse des complexes de Cu (II) avec les ligands

I.1.1. Complexe de glucose Cu (II)

Une solution de $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1mmol) dans 10ml d'éthanol est additionnée sur une solution de (+)-glucose (2mmol) 3.6g dans 60 ml d'éthanol en présence de triéthylamine (4 mmol) 4g. Le mélange réactionnel est maintenu en chauffage (50°C) sous agitation pendant quatre heures. La solution obtenue après filtration a été séchée dans le dessiccateur, lavé dans EtOH /eau (50/50) donne à la fin un solide bleu.

I.1.2. Complexe de fructose Cu (II)

Le complexe de fructose - Cu(II) a été préparé de façon analogue que celle du complexe de glucose- Cu (II) en utilisant les mêmes quantités c.à.d. 3.6g de fructose. Le solide obtenu est bleu vert.

I.1.3. Complexe de saccharose Cu (II)

Le complexe de saccharose - Cu(II) a été préparé de façon analogue que celle du complexe de glucose-Cu (II) en utilisant 6.84g de saccharose. Le solide obtenu est vert.

I.2. Synthèse des complexes de Zn (II) avec les ligands

I.2.1. Complexe de glucose Zn (II)

Une solution de $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1mmol) dans 10 ml d'éthanol est additionnée sur une solution de (+)-glucose (2mmol) 1.8 g dans 60ml d'éthanol en présence de triéthylamine (2 mmol) 2 g. Le mélange réactionnel est maintenu en chauffage (50°C) sous agitation pendant quatre heures. La solution obtenue après filtration a été séchée dans le dessiccateur, lavé dans EtOH /eau (50/50) donne à la fin un solide beige.

I.2.2. Complexe de fructose-Zn (II)

Le complexe de fructose- Zn (II) a été préparé de façon analogue que celle du complexe de glucose -Zn (II) en utilisant les mêmes quantités. Le solide obtenu est jaune.

I.2.3. Complexe de saccharose-Zn (II)

Le complexe de saccharose- Zn (II) a été préparé de façon analogue que celle du complexe de glucose-Zn (II) en utilisant 3.4g. Le solide obtenu est blanc.

I.3. Synthèse des complexes de Sn (II) avec les ligands

I.3.1. Complexe de glucose- Sn (II)

Une solution de $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1mmol) 0.95g dans 10 ml d'éthanol est additionnée sur une solution de (+)-glucose (1mmol) 0.95g dans 60 ml d'éthanol en présence de triéthylamine (2 mmol) 1g. Le mélange réactionnel est maintenu en chauffage (50°C) sous agitation pendant quatre heures. La solution obtenue après filtration a été séchée dans le dessiccateur, lavée dans EtOH /eau (50/50) donne à la fin un solide jaune clair.

I.3.2. Complexe de fructose- Sn(II)

Le complexe de fructose -Sn (II) a été préparé de façon analogue que celle du complexe de glucose- Sn (II) en utilisant les mêmes quantités. Le solide obtenu est jaune.

I.3.3. Complexe de saccharose Sn (II)

Le complexe de saccharose -Sn (II) a été préparé de façon analogue que celle du complexe de glucose-Sn (II) en utilisant 1.7g de saccharose. Le solide obtenu est jaune clair.

Références

- [1] J. A. Rendelman, , *Adv. Carbohydr. Chem.*, 1966. 21, 209–271.
- [2] S. J. Angyal. *Tetrahedron*, 1974, 30, 1695–1702.
- [3] S. J. Angyal, *Chem. Soc. Rev.* 1980, 9, 415–428.
- [4] S. Angyal, « Complexes of metal cations with carbohydrates in solution », *Adv. Carbohydr. Chem.Biochem.*, 1989, 47, 1–43.
- [5] S. Yano et Y. Mikata, « Recent progress of functional glycoconjugated metal complexes », *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 2002, 75, 2097–2113
- [6] B. Gyurcsik et L. Nagy, « Carbohydrates as ligands : coordination equilibria and structure of the metal complexes. », *Coord. Chem. Rev.* 2000, 203, 81–149.
- [7] S. Yano, S. Inoue, Y. Yasuda, T. Tanase, Y. Mikata, T. Kakuchi, T. Tsubomura, I. Kinoshita et M. Doe, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* 1999, 1851–1855.
- [8] J.-F. Verchere et S. Chapelle, «Metal-carbohydrate complexes in solution », *Progr. Inorg. Chem.* 1998, 47, 837–945.
- [9] N. Nagy et A. Szorcik, « Equilibrium and structural studies on metal complexes of carbohydrates and their derivatives », *J. Inorg. Biochem.*, 2002, 89, 1–12,
- [10] D. M. Whitfield, S. Stojkovski et B. Sarkar, *Coord. Chem. Rev.*, 1993, 122, 171–225.
- [11] T. Tanase, Y. Yasuda, T. Onaka et S. Yano, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* 1998, 345–352.
- [12] D. Steinborn et H. Junicke, *Chem. Rev.* 2000, 100, 4283–4317.
- [13] P. Collas. biochimie structurale. UCO. *Bretagne Nord.* 2004.
- [14] H. M Berman,.; J. Westbrook, Z.Feng,.; G. Gilliland, T. N Bhat,.; H. Weissig, . I. N. Shindyalov, P. E. Bourne, *Nucleic Acids Research.* 2000, 28, 235-242.
- [15] Crow, K.; Hardman, M. In *Human Metabolism of Alcohol*; CRC Press. 1989, 2.
- [16] de Courcy, B.; Piquemal, J. P.; Gresh, N. *Journal of Chemical Theory and Computation.* 2008, 4, 1659-1668.
- [17] de Courcy, B.; Gresh, N.; Piquemal, J. P. *Interdisciplinary Sciences: Computational Life Sciences.* 2009, 1, 55-60.
- [18]Solomon, E. I.; Chen, P.; Metz, M.; Lee, S. K.; Palmer, A. E. *Angewandte Chemie-International Edition* 2001, 40, 4570-4590.
- [19] Piquemal, J.-P.; Maddaluno, J.; Silvi, B.; Giessner-Prettre, C. *New Journal of Chemistry.* 2003, 27, 909-913.
- [20] R. G. Pearson, *Inorg. Chem.* 1988, 27, 734.

- [21] R. G. Pearson, *Inorg. Chim. Acta.* 1995, 240, 93.
- [22] E. Espinosa, M. Meyer, D. Berard, R. Guillard, *Acta Crystallogr. Section C*, 2002, 58, m119.
- [23] J. D. Silversides, C. C. Allan, S. J. Archibald, *Dalton Trans.* 2007, 971.
- [24] R. D. Shannon, *Acta Crystallogr. Section A.* 1976, A32, 751.
- [25] G. Schwarzenbach, *Helv. Chim. Acta.* 1952, 35, 2344.
- [26] V. J. Thöm, C. C. Fox, J. C. A. Boeyens, R. D. Hancock, *J. Am. Chem. Soc.* 1984, 106, 5947.
- [27] V. J. Thöm, G. D. Hosken, R. D. Hancock, *Inorg. Chem.*, 1985, 24, 3378.
- [28] T. E. Chantson, R. D. Hancock, *Inorg. Chim. Acta*, 1995, 230, 165.
- [29] R. D. Hancock, A. E. Martell, *Chem. Rev.* 1989, 89, 1875.
- [30] A. E. Martell, R. D. Hancock, Metal complexes in aqueous solutions, *Plenum Press, New-York*, 1996.
- [31] H.A. Tajmir-Riahi.. *Carbohydrate Research.* 1989, 190, 29-37.
- [32] E. Ferrari, R. Grandi, S. Lazzari, M. Saladini. *Journal of Inorganic Biochemistry.* 2005, 99, 2381–2386.
- [33] Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR). The safety of amalgam and alternativedental restoration materials for patients and users.Bruxelles : *Commission européenne* ; 2008.
- [34] . Schweiki H, Spagnuolo G, Schmalz G. Genetic and cellular toxicology of dental resin monomers. *J Dent Res.* 2006, 85, 870-877.
- [35]. Crowe, A. *J. Appl. Organomet. Chem.* 1987, 1, 143–155.
- [36]. Crowe, A. *J. Appl. Organomet. Chem.* 1987, 1, 331–346.
- [37] Burger, K.; Nagy, L. In *Biocoordination Chemistry*; Burger, K., Ed.; Ellis Horwood: London. 1990, 236– 284.
- [38]. Doidge-Harrison, S. M. V.; Nowell, I. W.; Cox, P. J.; Howie, R. A.; Taylor, O. J.; Wardell, J. L. *J. Organomet. Chem.* 1991, 401, 273–282.
- [39] S. David, C. Pascard, M. Cesario, *Nouv. J. Chim.* 1979, 3, 63.
- [40] T.S. Cameron, P.K. Bakshi, R. Thangarasa, T.B. Gridley, *Can. J. Chem.* 1992, 70, 162

Chapitre IV

Résultats et Discussion

PARTIE I : ETUDE PAR DFT (Density Functionnal Theory)

Introduction

La chimie assistée par ordinateur (« Computational Chemistry ») est le domaine de la chimie qui fait intervenir l'ordinateur; ses applications peuvent être de différentes natures, telles que l'élucidation et l'analyse de structures chimiques, le traitement d'informations chimiques ou encore la chimie théorique [1].

L'utilisation de méthodes théoriques pour l'obtention de modèles qui puissent prédire et élucider les structures, les propriétés, les interactions moléculaires et la compréhension de ces interactions, reste l'un des principaux objectifs de la chimie de coordination des sucres [2].

On se propose d'étudier l'interaction des sucres avec les ions métalliques, qui peuvent exister au sein de la cavité buccale, afin de proposer des solutions aux problèmes de corrosion [3-8]. Dans ce cadre, des études de diffusion et de conductimétrie ont été menées par Ribiero *et col* [9] montrent que la conductivité, la diffusion des ions de cuivre en solution aqueuse sont élevés. Avec l'introduction des sucres, le phénomène s'inverse, la conductivité prend de faibles valeurs avec le saccharose qu'avec le glucose et le fructose. Le fructose fragilise l'interaction avec le Cu^{2+} en présence de molécules d'eau.

Cette partie théorique consiste en l'étude de l'interaction des sucres avec les ions métalliques par DFT (*Density Functional Theory*) [10], Nous avons utilisé la méthode B3LYP qui est une variante des méthodes DFT. Les indices de réactivité (indices de Fukui, nucléophilie locale) sont évalués et nous fournissent des informations relatives à la stabilité ligand-métal.

Pour cela, nous considérons l'interaction entre le ligand et le métal comme une réaction acide base $A + : B \rightleftharpoons A : B$. Avec A : acide de Lewis accepteur d'électrons, ou B une base de Lewis ou donneur d'électrons, le complexe obtenu est un acide de Lewis- base de Lewis [11,12].

ETUDE DFT DE L'INTERACTION DE Cu(II), Zn(II), Sn(II) AVEC LES SUCRES EN SOLUTION AQUEUSE

I. Méthodologie des calculs

Les géométries des carbohydrates L_1 (fructose), L_2 (glucose), L_3 (saccharose) ont été optimisées par la méthode B3LYP [13,14,15] avec la base 6-31G(d) [16,17] en exécutant le programme Gaussian 03 [18]. Les ligands L_1 , L_2 , L_3 sont représentés dans la figure 1. Les indices de réactivité: indices de fukui et nucléophilie locale ont été calculés en utilisant les populations électroniques obtenues par l'analyse de population naturelle (NPA) [19-22].

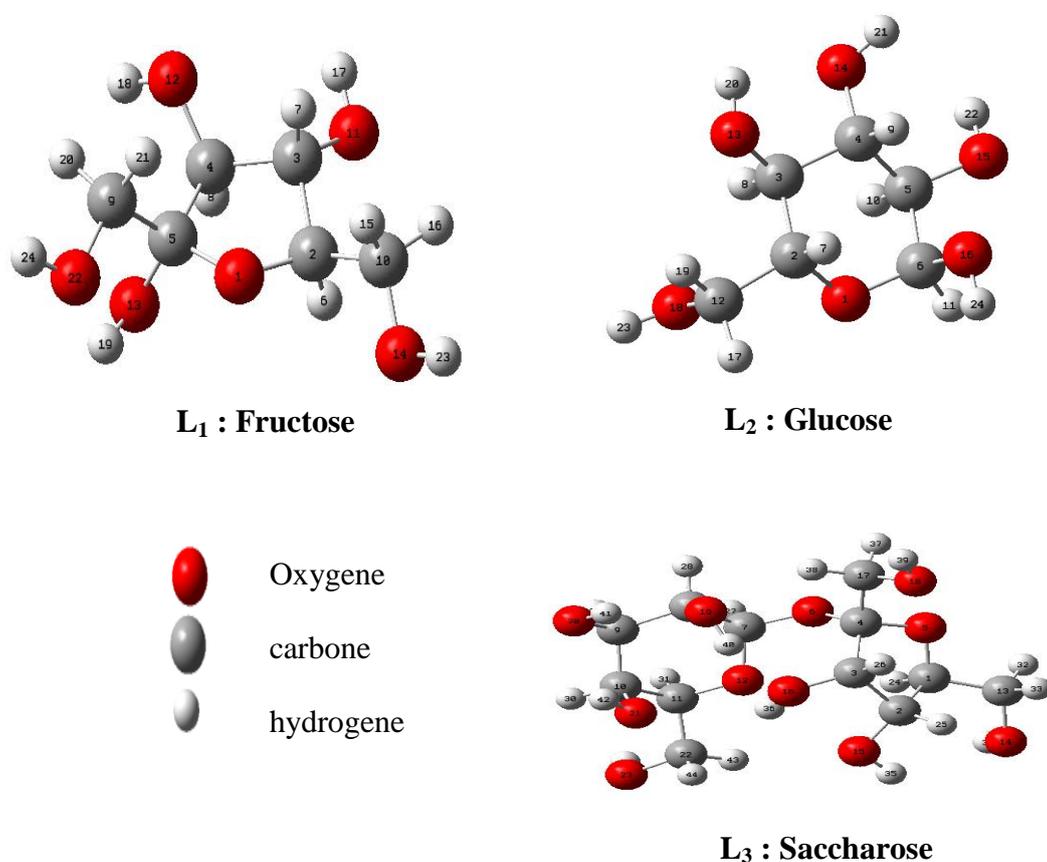


Figure 1 : Structures des ligands L_1 , L_2 , L_3 optimisés par B3LYP/6-31G(d)

II. Prédiction des réactivités relatives

Récemment la réactivité relative des substitutions est rationalisée à l'aide de l'indice de nucléophilie global proposée par Domingo et col [23]. Mais avant cela on détermine les orbitales moléculaires frontières HOMO ((Highest Occupied Molecular Orbital) et LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital). Ces orbitales nous informent sur le mode

d'interaction entre les entités moléculaires. La HOMO agit comme donneur d'électron et la LUMO agit comme accepteur d'électron. Le calcul du GAP énergétique d'orbitale frontière [Gap = HOMO-LUMO] nous aide à caractériser la réactivité chimique et la stabilité cinétique de la molécule. Pour une molécule possédant une petite différence d'énergie (GAP) est polarisable et généralement associé à une réactivité élevée, et une basse stabilité cinétique et se nomme une molécule douce [24].

Les orbitales moléculaires HOMO et LUMO des ligands L_1 , L_2 , L_3 sont représentées dans la figure 2.

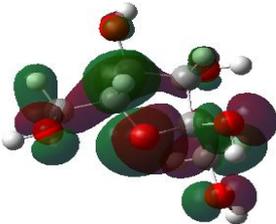
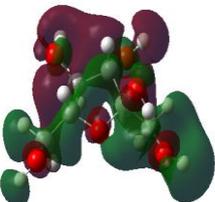
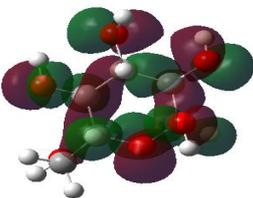
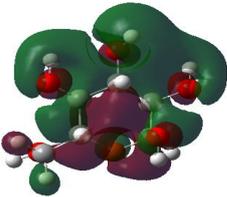
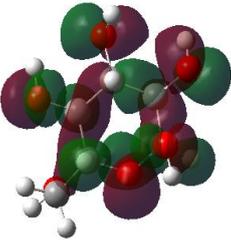
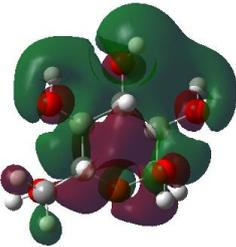
	HOMO	LUMO
L_1		
L_2		
L_3		

Figure 2. Densités HOMO et LUMO calculées avec la méthode B3LYP/6- 31G (d) pour les ligands $L_1, L_2,$

Tableau 1 : Energies HOMO and LUMO, potentiel chimique (μ), potentiel d'ionisation (I), affinité électronique (A), nucléophilie global (N)

Ligands	HOMO(a.u)	LUMO(a.u)	μ (a.u)	I (a.u)	A(a.u)	N(Debye)	GAP
L ₁	-0.2517	0.0520	-0.0998	0.2517	-0.0520	2.641	-0.30378
L ₂	-0.2486	0.0462	-0.1012	0.2486	-0.0462	2.725	-0.29484
L ₃	-0.2521	0.0435	-0.1043	0.2521	-0.0435	2.628	-0.29578

1u.a = 627.52 Kcal/mol = 27.21 eV.

Dans le tableau N°1 Les résultats révèlent que la valeur du GAP pour le ligand L₃ est faible. D'autre part en examinant les valeurs de la nucléophilie globale on remarque que glucose a le plus grand pouvoir nucléophile (N=2.725). Par rapport aux deux comparaisons, le ligand L₃ reste plus réactif.

III. Prédiction des sites d'attaque

C'est l'analyse de l'indice de la nucléophilie locale qui prédit le site d'attaque préférentiel. Nous allons présenter les indices de Fukui ainsi l'indice de nucléophilie local N_k pour chaque ligand sont reportés dans les tableaux 2, 3 et 4.

Tableau 2: Populations NPA pour L_3 neutre, cationique, anionique, les indices de Fukui; nucléophilie locale et l'électrophilie locale.

Atome	Neutre	Cation	Anion	f^+	f^-	W^+	N_k
O₅	-0.5744	-0.2771	-0.2903	-0.2840	0.2972	-0.0124	0.7814
O₆	-0.5897	-0.2457	-0.2940	-0.2956	0.3439	-0.0129	0.9040
O₁₂	-0.5728	-0.1418	-0.2824	-0.2903	0.4309	-0.0127	1.1328
O₁₄	-0.7528	-0.3322	-0.3702	-0.3825	0.4205	-0.0167	1.1054
O₁₅	-0.7439	-0.2972	-0.3668	-0.3770	0.4466	-0.0165	1.1741
O₁₆	-0.7397	-0.3411	-0.3620	-0.3777	0.3985	-0.0165	1.0476
O₁₈	-0.7543	-0.2809	-0.3757	-0.3786	0.4733	-0.0165	1.2443
O₁₉	-0.7685	-0.2424	-0.3848	-0.3837	0.5261	-0.0167	1.3829
O₂₀	-0.7543	-0.3283	-0.3732	-0.3810	0.4259	-0.0166	1.1196
O₂₁	-0.7668	-0.3758	-0.3781	-0.3886	0.3909	-0.0170	1.0276
O₂₃	-0.7480	-0.3393	-0.3765	-0.3715	0.4087	-0.0162	1.0744

Tableau 3. Populations NPA pour L_2 neutre, cationique, anionique, les indices de Fukui; nucléophilie locale et l'électrophilie locale

Atome	Neutre	Cation	Anion	f^+	f^-	W^+	N_k
O ₁	-0.5902	-0.2371	-0.2947	-0.2955	0.3530	-0.0121	0.9624
O₁₃	-0.7646	-0.1920	-0.3841	-0.3804	0.5725	-0.0156	1.5605
O ₁₄	-0.7709	-0.2992	-0.3743	-0.3966	0.4717	-0.0162	1.2858
O₁₅	-0.7527	-0.2075	-0.3680	-0.3846	0.5451	-0.0158	1.4859
O ₁₆	-0.7625	-0.3645	-0.3787	-0.3838	0.3980	-0.0157	1.0849
O ₁₈	-0.7545	-0.2153	-0.3692	-0.3852	0.5392	-0.0158	1.4698

Tableau 4. Populations NPA pour L_1 neutre, cationique, anionique, indices de Fukui; nucléophilie locale N_K et l'électrophilie locale W^+

Atome	Neutre	Cation	Anion	f^-	f^+	W^+	N_K
O1	-0.5886	-0.0727	-0.2925	0.5158	-0.2961	-0.0121	1.3628
O₁₁	-0.7511	-0.2748	-0.3742	0.4763	-0.3768	-0.0155	1.2584
O₁₂	-0.7584	-0.3075	-0.3721	0.4509	-0.3863	-0.0159	1.1913
O₁₃	-0.7625	-0.3422	-0.3825	0.4202	-0.3800	-0.0156	1.1103
O₁₄	-0.7455	-0.2209	-0.3673	0.5245	-0.3782	-0.0155	1.3859
O22	-0.7612	-0.2638	-0.3721	0.4973	-0.3891	-0.0160	1.3140

Sur la base des résultats obtenus et reportés dans les tableaux **2**, **3**, **4**, il apparaît que les sites d'attaque privilégiés correspondent à la plus grande valeur de la nucléophilie locale N_K . Les résultats sont rassemblés dans le tableau 5 correspondant aux différents ligands et atomes concernés L_1 (O₁, O₁₄), L_2 (O₁₃, O₁₅), L_3 (O₁₈, O₁₉) sont considérés comme des sites préférentiels d'attaque nucléophile.

Tableau 5: Résumé des indices de nucléophilie locale, indice de fukui et électrophilie locale

Ligand		f^-_k	f^+_k	W^+	N_K
L₁	O₁₄	0.5158	-0.2961	-0.0121	1.3628
	O₁	0.5245	-0.3782	-0.0155	1.3859
L₂	O₁₅	-0.3804	0.5725	-0.0156	1.5605
	O₁₃	-0.3846	0.5451	-0.0158	1.4859
L₃	O₁₉	-0.3786	0.4733	-0.0165	1.2443
	O₁₈	-0.3837	0.5261	-0.0167	1.3829

IV. Représentation du Potentiel électrostatique moléculaire (MEP)

Le MEP est liée directement à la densité électronique et un descripteur très utile dans la détection des sites pour des réactions d'attaque électrophile et nucléophile, ainsi que les interactions de liaison hydrogène [25,26]. Le potentiel électrostatique moléculaire a été évaluée en utilisant la méthode B3LYP /6-31G (d) (figure 3).

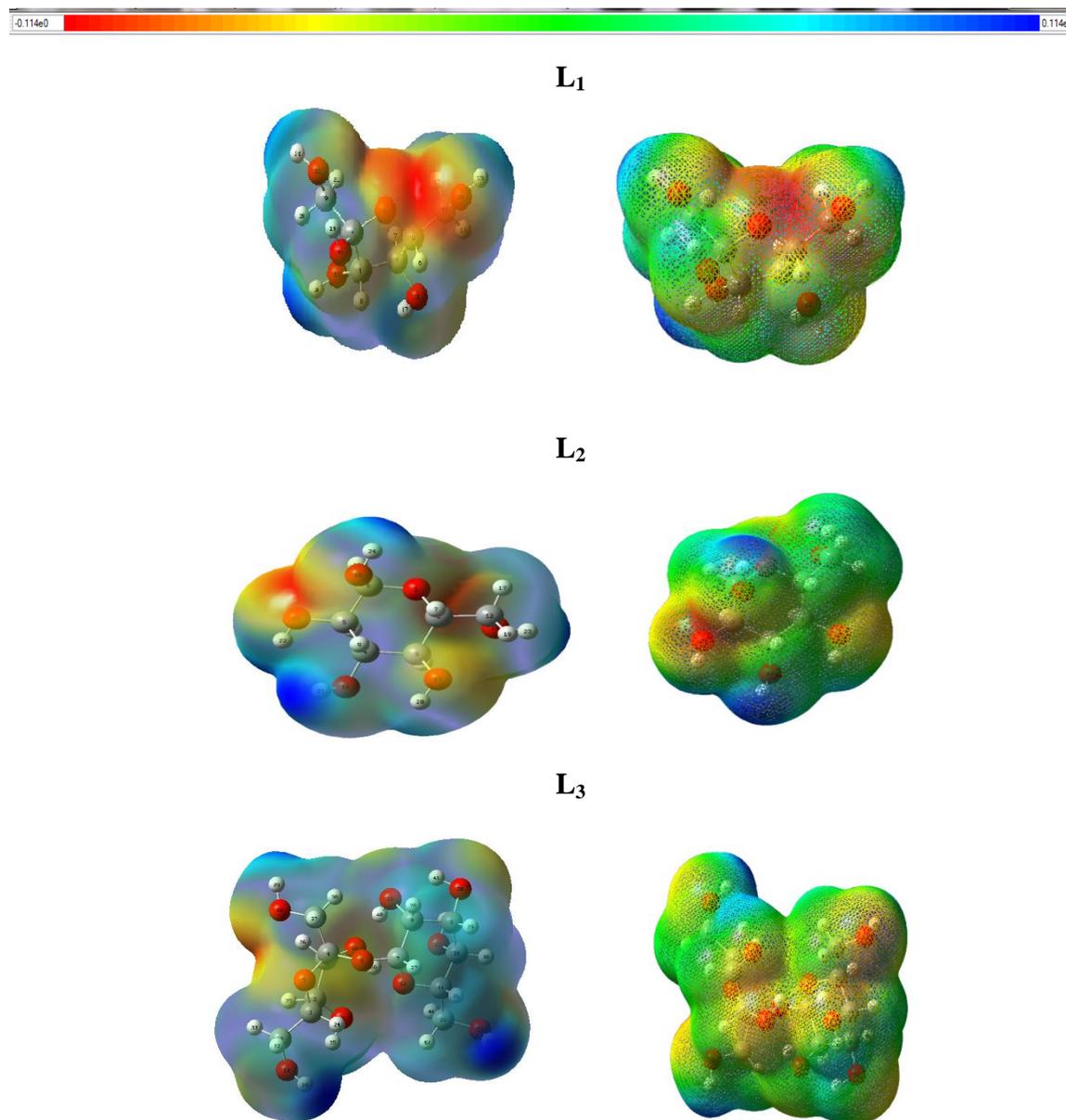


Figure 3: Potentiel électrostatique moléculaire (MEP) a) Région rouge : le site est riche en électrons, b) Région bleu : le site est déficient en électrons, c) Région jaune: le site est pauvre en électrons, d) Région vert: neutre

V. Transfert de charge ΔN et l'écart de l'énergie ΔE

La DFT a donné des concepts qualitatifs qui ont été utilisés avec succès dans la description des acides et des bases de Lewis [27]. D'autres auteurs aussi avaient déjà convenu que, plus un hétéroatome est chargé négativement, plus il peut être adsorbé facilement sur la surface en métal par le type de réaction donneur-accepteur [25].

Parr et Pearson [28] ont également apporté des expressions pour le transfert de charge ΔN et d'écart d'énergie ΔE qui accompagnent la formation de complexe A : B de l'acide A et la base B. Ces expressions sont :

$$\Delta E = -(\chi_A - \chi_B)^2 / 4(\eta_A + \eta_B) \quad (1)$$

$$\Delta N = (\chi_A - \chi_B) / 2(\eta_A + \eta_B) \quad (2)$$

Les calculs ont été faits en utilisant la méthode B3LYP/LanL2DZ pour l'optimisation des ligands (qui sont des acides donneurs d'électrons), et pour les halogénures de métaux (qui sont considérés comme des bases accepteurs d'électrons).

Les halogénures de métaux considérés dans notre travail, leurs résultats sont reportés dans le tableau N°6.

Tableau 6 : Dureté absolue (η), électronégativité (χ) pour l'acide (A) et la base (B) respectivement, Transfert de charge (ΔN) et l'écart d'énergie (ΔE)

Acide A	Base B	η_A (a.u)	η_B (a.u)	χ_A (a.u)	χ_B (a.u)	ΔN (a.u)	ΔE (a.u)
CuCl ₂	L ₁	0.0653	0.3035	0.2877	0.1197	0.2278	-0.5197
ZnCl ₂	L ₁	0.2115	0.3035	0.2181	0.1197	0.0955	-0.1278
SnCl ₂	L ₁	0.1107	0.3035	0.2658	0.1197	0.1763	-0.3483
CuCl ₂	L ₂	0.0653	0.3003	0.2877	0.1176	0.2326	-0.5360
ZnCl ₂	L ₂	0.2115	0.3003	0.2181	0.1176	0.0981	-0.1333
SnCl ₂	L ₂	0.1107	0.3003	0.2658	0.1176	0.1802	-0.3619
CuCl ₂	L ₃	0.0653	0.2883	0.2877	0.1163	0.4849	-0.5632
ZnCl ₂	L ₃	0.2118	0.2883	0.2186	0.1163	0.1018	-0.1415
SnCl ₂	L ₃	0.1107	0.2883	0.2658	0.1163	0.1873	-0.3809

V. Comparaison des résultats entre ligand (donneur) et métal (accepteur)

V.1. comparaison entre le même métal et différents ligands

V.1.1. Interprétation pour le transfert de charge ΔN

Plus le transfert de charge augmente, plus l'interaction entre le métal (accepteur) et le ligand (donneur) est forte [29].

Considérant CuCl_2 et les trois ligands, la valeur de transfert de charge est la plus élevée sur le ligand L_3 , et plus faible sur le ligand L_1 .

Considérant ZnCl_2 et les trois ligands, le ΔN prend la valeur la plus élevée sur le ligand L_3 , et plus faible sur le ligand L_1 .

Considérant SnCl_2 et les trois ligands, le ΔN prend la plus grande valeur sur le ligand L_3 , et la moins faible sur le ligand L_1 .

Le changement de l'halogénure de métal, conserve le même ordre de classement, l'interaction entre le saccharose et le métal est la plus forte. $L_3 > L_2 > L_1$

V.1.2 Interprétation de l'écart d'énergie ΔE

Plus l'écart ΔE de l'énergie diminue plus on a une meilleure stabilité [30].

En comparant le SnCl_2 avec les trois ligands, la valeur de ΔE la plus élevée est attribuée à L_1 et la plus petite valeur est attribuée à L_3 .

Sur la base des résultats reportés dans le tableau 6, il ressort une forte interaction entre le saccharose et les métaux générant un complexe plus stable. $L_3 > L_2 > L_1$

Les résultats obtenus relatifs à la stabilité des ligands avec le CuCl_2 est en bon accord avec les données expérimentales [9].

V.2. comparaison entre le même ligand et différents métaux

V.2.1. Interprétation pour le transfert de charge ΔN

En comparant le ligand L_1 avec les différents halogénures de métaux; le transfert de charge ΔN suit l'ordre croissant : $\text{ZnCl}_2 < \text{SnCl}_2 < \text{CuCl}_2$. En d'autres termes, concernant les trois ligands l'interaction avec le CuCl_2 reste stable. Le même ordre de classement pour les autres ligands est conservé, les résultats sont reportés dans le tableau 6.

V.2.2 Interprétation pour l'écart de l'énergie ΔE

En comparant le ligand L_2 avec les différents halogénures de métaux, l'attribution de la plus petite valeur de l'écart d'énergie ΔE sur le CuCl_2 engendre la plus forte valeur sur ZnCl_2 .

Même raisonnement pour les ligands L_1 et L_3 ce qui nous donne le classement suivant : $\text{ZnCl}_2 > \text{SnCl}_2 > \text{CuCl}_2$.

Conclusion

Nous avons entrepris une étude théorique par DFT pour déterminer les sites d'attaque privilégiés sur les ligands, afin de comparer la réactivité de ces derniers. D'autre part la détermination de ΔN et de ΔE nous a permis d'établir un classement relatif à la stabilité des complexes.

D'après les résultats obtenus de ΔE et ΔN , il apparait que le saccharose est le plus stable des ligands.

En considérant les ligands avec le CuCl_2 le classement de la stabilité est en bon accord avec les résultats expérimentaux [9].

En considérant les métaux, le CuCl_2 est le plus stable par rapport aux autres métaux.

II. Prédiction de la réactivité relative

Tableau 1 : Energies HOMO et LUMO, potentiel chimique (μ), nucléophilie global (N) et l'énergie gap ΔE

	HOMO(a.u)	LUMO(a.u)	μ(a.u)	N(Debye)	GAP
Fucose	-0.24696	0.05867	-0.09414	2.77096	0.30563
Maltose	-0.24263	0.04534	-0.09864	2.88878	0.28797
Ribose	-0.25555	0.08800	-0.09877	2.53720	0.31355

Sur la base des résultats obtenus, les valeurs de la nucléophilie globale pour les sucres (L_4 , L_5 , L_6) montrent que le maltose a le plus grand pouvoir nucléophile ($N=2.88878$), par conséquent le plus réactif, en revanche le ribose possède la plus petite valeur de ($N=2.628$) reste le moins réactif. Par ailleurs La valeur du GAP pour le maltose est la plus petite donc le maltose est le plus réactif.

III. Prédiction des sites d'attaque

C'est l'analyse de l'indice de la nucléophilie locale qui prédit le site d'attaque préférentiel. Les indices de Fukui ainsi l'indice de nucléophilie local N_k pour chaque ligand sont reportés dans le tableau N°2.

Tableau 2: Indices de Fukui, nucléophilie local N_k et électrophilie local W^+

Ligand		$f^-(a.u)$	$f^+(a.u)$	N_k(Debye)	$W^+(a.u)$
L_4	O_4	0.5889	-0.2956	1.4942	-0.0123
	O_1	0.5132	-0.3760	1.3022	-0.0156
L_5	O_9	0.5671	-0.3715	1.5715	-0.0136
	O_{11}	0.5174	-0.2937	1.4337	-0.0108
L_6	O_{23}	0.5008	-0.3756	1.4468	-0.0143
	O_9	0.4798	-0.3857	1.3862	-0.0147

Les valeurs obtenus et reportés dans le tableau 2 montrent que les sites d'attaque privilégiés correspondent a plus grande valeur de la nucléophilie locale N_k .

IV. Transfert de charge ΔN et l'écart de l'énergie ΔE

La DFT a donné des concepts qualitatifs qui ont été utilisés avec succès dans la description des acides et des bases de Lewis [27]. D'autres auteurs aussi avaient déjà convenu que, plus un hétéroatome est chargé négativement, plus il peut être adsorbé facilement sur la surface en métal par le type de réaction donneur-accepteur [25].

Parr et Pearson ont également apporté des expressions pour le transfert de charge ΔN et l'écart d'énergie ΔE qui accompagnent la formation de complexe A : B de l'acide A et la base B [28]. On peut écrire les expressions suivantes :

$$\Delta E = -(\chi_A - \chi_B)^2 / 4(\eta_A + \eta_B) \quad (1)$$

$$\Delta N = (\chi_A - \chi_B) / 2(\eta_A + \eta_B) \quad (2)$$

Les calculs ont été exécutés en utilisant la méthode B3LYP/LanL2DZ pour l'optimisation des ligands (acides donneurs d'électrons), et pour les halogénures de métaux (bases accepteurs d'électrons). Les résultats obtenus sont reportés dans le tableau 3.

Tableau 3: Dureté absolue (η), électronégativité (χ) pour l'acide (A) et la base (B) respectivement, ΔN et ΔE

Acide	Base	$\eta_A(\text{a.u.})$	$\eta_B(\text{a.u.})$	$\chi_A(\text{Debye})$	$\chi_B(\text{Debye})$	$\Delta N(\text{a.u.})$	$\Delta E(\text{a.u.})$
HgCl₂	L ₄	0.17418	0.30487	6.16696	3.12239	0.11485	-0.17776
CuCl₂	L ₄	0.06533	0.30487	7.83136	3.12239	0.23372	-0.55030
ZnCl₂	L ₄	0.21158	0.30487	5.93648	3.12239	0.10012	-0.14087
SnCl₂	L ₄	0.11077	0.30487	7.23280	3.12239	0.11509	-0.18390
HgCl₂	L ₅	0.17418	0.31031	6.16696	3.05273	0.11810	-0.15390
CuCl₂	L ₅	0.06533	0.31031	7.83136	3.05273	0.23374	-0.55849
ZnCl₂	L ₅	0.21158	0.31031	5.93648	3.05273	0.10153	-0.14639
SnCl₂	L ₅	0.11077	0.31031	7.23280	3.05273	0.18240	-0.18592
HgCl₂	L ₆	0.17418	0.27773	6.1196	2.88238	0.13354	-0.21932
CuCl₂	L ₆	0.06533	0.27773	7.83136	2.88238	0.26507	-0.65591
ZnCl₂	L ₆	0.21158	0.27773	5.93648	2.88238	0.11468	-0.17513
SnCl₂	L ₆	0.11077	0.27773	7.23280	2.88238	0.13449	-0.29122

V. Comparaison des résultats entre ligand (donneur) et métal (accepteur)

V.1 comparaison entre le même métal et différents ligands

V.1.1. Interprétation pour le transfert de charge ΔN

L'interaction entre le métal et le ligand est forte lorsque le transfert de charge augmente [29]. Les cas de HgCl₂, CuCl₂ et ZnCl₂ montrent que le transfert de charge est plus important sur le ligand L₆ alors que le ligand L₄ prend une valeur faible.

Celui de SnCl₂ prend une forte valeur pour le ligand L₅ et une valeur plus faible sur le ligand L₄.

Finalement à chaque fois qu'on change l'halogénure de métal, l'ordre de classement est conservé sauf dans le cas SnCl₂, donc on peut considérer, l'interaction entre le maltose et le métal est la plus forte.

$$\mathbf{L_6 > L_5 > L_4}$$

V.1.2 Interprétation de l'écart de l'énergie ΔE

Plus l'écart d'énergie ΔE baisse, plus l'interaction entre le métal (accepteur) et le ligand (donneur) est forte et donc meilleure stabilité [30].

En comparant le HgCl_2 et les trois ligands, le plus grand ΔE est attribué à L_4 et le plus petit à celui de L_6 . Suivant les résultats figurant sur le tableau N°3 on garde le même ordre de classement, donc dans tous les cas le maltose à une forte interaction vis-à-vis des métaux, par conséquent le plus stable. $L_6 > L_5 > L_4$

V.2. comparaison entre le même ligand et différents métaux

V.2.1. Interprétation pour le transfert de charge ΔN

En comparant le L_5 avec les différents halogénures de métaux le ΔN suit l'ordre croissant : $\text{ZnCl}_2 < \text{HgCl}_2 < \text{SnCl}_2 < \text{CuCl}_2$. En d'autres termes concernant les trois ligands, l'interaction avec le CuCl_2 reste stable. Le même ordre de classement est conservé pour les autres ligands, les résultats sont reportés dans le tableau N°3.

IV.2.2. Interprétation pour l'écart de l'énergie ΔE

En comparant le ligand L_6 avec les différents halogénures de métaux, le ΔE a la faible valeur sur le CuCl_2 , et la plus forte valeur sur ZnCl_2 .

Même raisonnement pour le L_4 et L_5 . Donc le classement est d'ordre $\text{ZnCl}_2 > \text{HgCl}_2 > \text{SnCl}_2 > \text{CuCl}_2$. En d'autres termes le complexe formé le plus stable c'est entre le CuCl_2 et le ligand et le moins stable c'est entre le ZnCl_2 et le ligand.

Conclusion

Nous avons mené une étude théorique pour d'autres ligands (sucres), afin de comparer la réactivité. D'autre part la détermination de ΔN et de ΔE nous a permis d'établir un classement de stabilité, ainsi les valeurs du transfert de charge (ΔN) et de l'écart de l'énergie (ΔE).

D'après les résultats obtenus de ΔE et de ΔN , on remarque que le maltose est le plus stable des ligands. Par ailleurs si on considère les métaux, le CuCl_2 est le plus stable par rapport aux autres métaux.

Références

- [1] J.P. Doucet, J. Weber, « Computer-aided molecular design: Theory and applications», *Academic Press. London.* 1996, 266.
- [2] B. Manindrath. A. Patra., *Carbohydr. Res.* 2011, 346, 2075-2083.
- [3] N.M. Taher, AS. Al Jabab., *Dental Alloys. Dent.Mater.* 2003, 19 , 540.
- [4] L. Reclaru, R. Lerf, P.Y. Eschler, A. Blatter, J. M. Meyer., *Biomaterials.* 2002, 23, 3479.
- [5] N. Horasawa, S. Takahashi, M.Marek., *Dent.Mater.* 1999, 15, 318.
- [6] B.Grosogeat, L.Reclaru, M.Lissac, F. Lissac, F. Dalard., *Biomaterials.* 1999, 20, 933.
- [7] R. Venugopalan, L.C. Lucas., *Dent. Mater.* 1998, 14, 165.
- [8] L. Reclaru,J.M. Meyer., *J. Dent.* 1994, 22, 159.
- [9] A.C. F. Ribiero, M. A. Estesio, V. M. M. Lobo, A. J. M. Valante, S. M. M .Simoos, A.J. F. N. Sobral, H.D. Burrows., *J. Mol. Struct.* 2007, 826, 113-119.
- [10] J.K. Labanowski, J.W. Andzelm; "Density functional methods in chemistry". *New York: editors. Springer Verlag.* 1991.
- [11] R. G. Pearson; chemical hardness., *Wiley-VCH.* 1997.
- [12] R. G. Pearson., *J. chem. Soc.* 2005, 117, 369.
- [13] W. J. Hehre, L. Radom, P.V.R. Schleyer, J.A. Pople; "Ab initio molecular orbital theory"., *New York: Wiley.* 1986.
- [14] P.C. Hariharan, J.A. Pople., *Theor Chim Acta.* 1973, 28, 213-222.
- [15] A. D. Becke., *Phys. Rev. A.* 1988, 38, 3098-3100.
- [16] A. D. Becke., *J Chem Phys.* 1993, 98, 1372-1377.
- [17] C. Lee, W. Yang, R.G. Parr., *Phys Rev B.*, 1988, 37, 785-794.
- [18] M. J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel et al. *Gaussian 03, Revision D. 01.* Wallingford, CT: *Gaussian, Inc.* 2004.
- [19] J. Li, H. Li, M. Jakobsson, S. Sjödin, P. Li, M. Lascoux., *Mol Ecol.* 2012, 21, 28-44.
- [20] K. Yamamoto, T. Irimura, T. Osawa., *J. Biochem.* 2011, 150, 477-482.
- [21] X. Zhao, Y. Wang, Q. Chen, M. Zhang, N. Zhao., *Comput Mater Sci.* 2012, 54, 119.
- [22] A. Lakshmi, V. Balachandran, A. Janaki., *J Mol Struct.* 2011, 1005, 51-66.
- [23] L.R. Domingo, E. Chamorro, P. Pérez., *J Org Chem.* 2008, 73, 4615- 4624.
- [24] I. Fleming; "Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions" (John Wiley & Sons, New York), 1976.
- [25] E. Scrocco, J. Tomasi., *Adv. Quantum Chem.* 1979, 11, 115.
- [26] F.J. Luque, J.M. Lopez, M. Orozco., *Theor. Chem. Acc.* 2000,103. 343.

- [27] J.L. Gazquez; In Chemical hardness. Structure and Bonding 80 (ed.) K.D. Sen Berlin: Springer-Verlag. 1993.
- [28] J. Parr, R.G., Pearson, R.G., *J. Am. Chem. Soc.* 1983, 105, 7512.
- [29] R. K. Singh, S. K. Vermal, P. D. Sharma. *Int. J. of ChemTech Res.* 2011, 3, 1571-1579.
- [30] P. P. Singh, G. Mishra, V. Tanmya . *Int. J. of ChemTech Res.* 2011, 1, 96-107.

Partie II. Docking moléculaire

Introduction

L'étude du docking est une étape capitale dans la compréhension des réactions biologiques et dans la conception de médicaments. Les tentatives de docking ont longtemps été basées sur le concept *clé-serrure*, ne considérant que des corps rigides capables d'interagir lorsqu'ils présentent une compatibilité géométrique parfaite. Cependant, depuis ces premiers pas [1], une idée s'est peu à peu imposée : les molécules ne sont pas figées, mais peuvent subir des modifications conformationnelles lors d'une interaction. Les procédures ont donc évolué vers une introduction de la flexibilité, au moins partielle, des systèmes mis en jeu.

Notre étude portera sur l'interaction d'enzyme et d'entités moléculaires au niveau de la cavité buccal. La présence d'amalgame dentaire au niveau buccal laisse libérer des ions métalliques à cause des effets chimiques, biologiques, mécaniques que subisse l'environnement en cavité buccale [2], parmi ces ions en question on trouve : le mercure, le cuivre, le zinc et l'étain, ces derniers rencontrent des différents molécules et biomolécules qui pourraient s'interagir au sein de la cavité buccale dont siège une enzyme salivaire : α -amylase [3]. L'objectif de ce travail consiste à reconnaître les interactions existantes entre le site actif de l'enzyme et les ligands, ainsi les complexes métalliques par la méthode du docking moléculaire.

I. Résultats et discussion

I.1. Les étapes avant Docking

I. 1.1. Préparation de l'enzyme de l' α -amylase

Le téléchargement de l'enzyme α -amylase a été exécuté à partir de la base de données Bookhaven Protein Data Bank (www.rcsb.org/pdb) [4] (code d'accès : 3DHP). Avec 3DHP [5] est cristallisé avec l'acide Pyroglutamique (PCA : contient 8 atomes).

L' α -amylase a une structure tridimensionnelle (3D), et qui a été obtenue par diffraction des rayons X avec une résolution (1.50 Å).

L' α -amylase cristallise sous forme de monomère (chaîne A) constitué de 8974 atomes (figure 1). Avec l'effet réducteur de la modélisation moléculaire, on a simplifié le modèle de

l'enzyme en éliminant les molécules d'eau, ainsi les cofacteurs en ne laissant que les acides aminés renfermant le site actif (figure 2).



Figure 1 α -amylase sous forme monomère

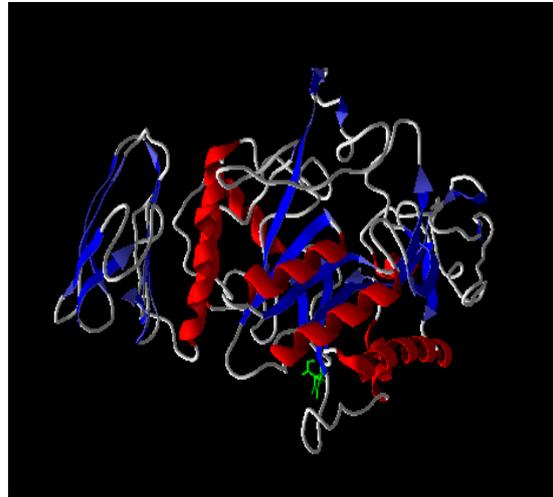


figure 2 α -amylase simplifié

I.1.2. Préparation des inhibiteurs

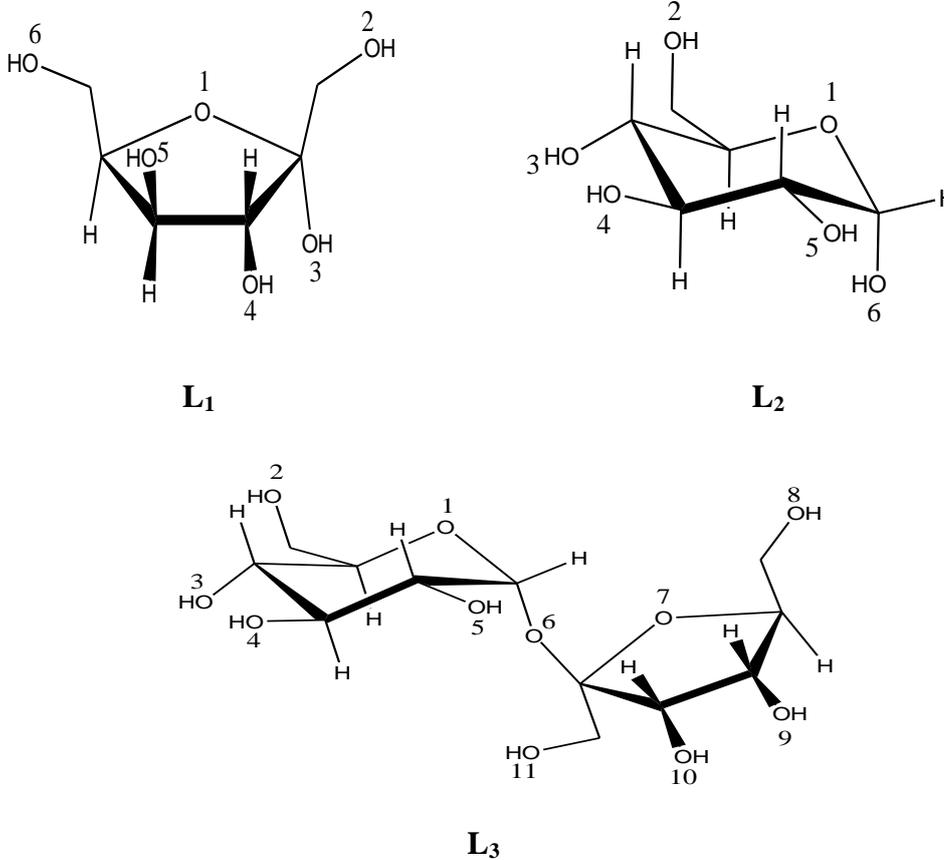


Figure 3 : structure des ligands L₁: fructose, L₂: Glucose, L₃: saccharose

I.1. 3. Optimisation des inhibiteurs

L'optimisation des inhibiteurs a été faite en utilisant la méthode DFT/B3LYP (6-31) G(d) [6] par le programme Gaussian 03 [7].

I.2. Docking moléculaire

Le logiciel Molegro Virtuel Docker (MVD) par le programme Moldock [8,9] nous a permis de positionner les inhibiteurs dans le site actif de l'enzyme simplifié.

Les volumes et les cavités du site actif détectés sont donnés dans le tableau N°1

Tableau 1 Propriétés des cavités

Cavités	Volume Å ³	Surface Å ²
Cavité1	161.288	454.4
Cavité2	76.288	307.2
Cavité 3	31.744	126.72
Cavité 4	31.232	140.8
Cavité 5	18.432	83.2

I.2.1. Energie d'interaction

Les différentes énergies d'interaction calculées des ligands avec le site actif de l' α -amylase sont exprimées dans le tableau N°2.

Tableau 2 Résultats des interactions des ligands L_1, L_2, L_3 avec le site de l' α -amylase

	Cavité 1		
	Moldockscore	interaction	H bond
L₁	-73.514	-80.517	-16.8743
L₂	-65.554	-84.356	-18.997
L₃	-96.340	-114.922	-16.230

D'après les résultats du tableau N°2, on note que le ligand L_3 possède la plus petite valeur du Moldockscore, et en comparant les trois ligands le classement basé sur l'énergie du Moldockscore est le suivant : $E_{L_3} < E_{L_1} < E_{L_2}$

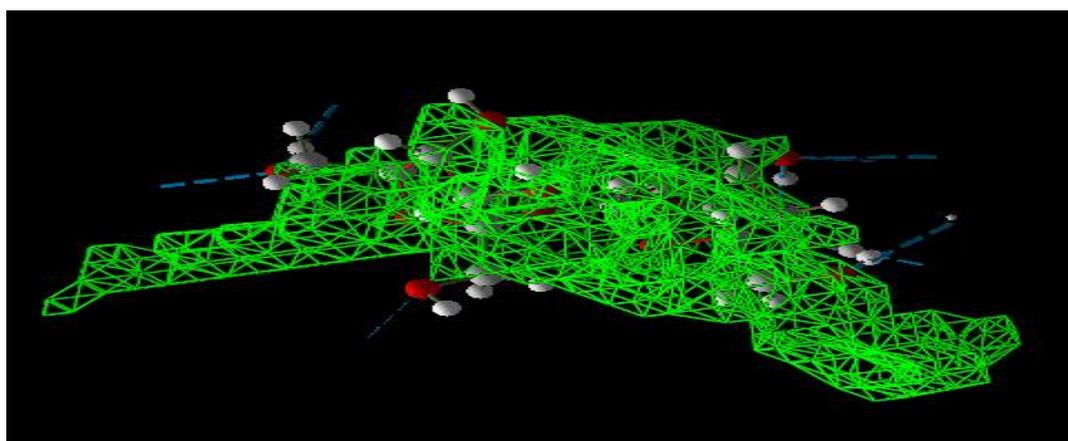
Afin de repérer dans le site actif, les résidus responsables dans l'interaction avec le ligand L₃ le plus stable, nous avons calculé les distances entre les groupes OH et les résidus du site actif voir tableau N°3.

Tableau 3 : Distances entre les résidus du site actif et les OH du ligand L₃

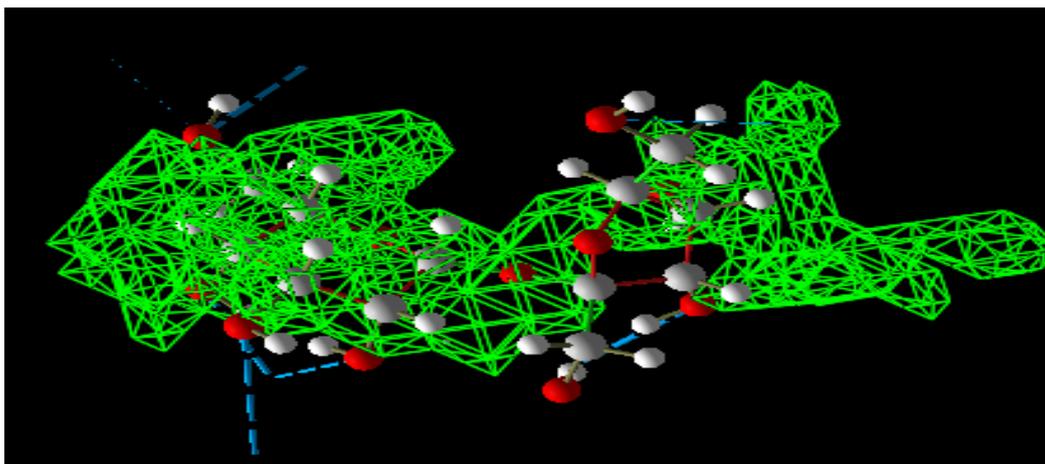
	OH ₂	OH ₃	OH ₄	OH ₅	OH ₁₀	OH ₁₁
Résidus	Asp197 Arg195	Asp197	His101	Leu162	Trp59	His305
Distance (Å)	3.25 2.91	2.92	3.10	2.73	2.87	3.01

D'après Imberty et col [10] les interactions comprises entre 2.5 Å et 3.1Å sont des fortes interactions, celles comprises entre 3.1Å et 3.55Å sont moyennes et celles qui vont au delà de 3.55 Å sont des interactions faibles. Dans le cas du ligand L₃ toutes les distances sont inférieures à 3.55Å donc le ligand L₃ a des interactions relativement forte à moyenne.

Les calculs relatifs à la cavité 1 par rapport aux différentes cavités; la cavité 1 reste la meilleure. (figure 4).



Cavité 1



Cavité 2

Figure 4 Cavités 1 et 2- ligand L_3

L'examen des cavités 1 et 2 montre que le ligand 3 est mieux inséré dans la cavité 1, alors que dans la cavité 2 le ligand 3 n'accède que partiellement, vu le volume de la cavité 2 nettement inférieur au volume du ligand 3.

I.2.2. Préparation des complexes métalliques

Il a été rapporté dans la littérature [11,12] que les carbohydrates forment avec le cuivre des coordinances $n=6$, $n=3$ avec l'étain, et $n= 6$ avec le zinc, avec deux sites d'attaques pour le groupement hydroxyl.

Le travail a porté sur les complexes de zinc et d'étain. Le programme EMO version 2010 [13] nous a permis de générer les fichiers d'entrée des complexes pour exécuter le champ de force UFF à l'aide de Gaussian version 03.

I.2.2.1 Programme EMO

Le programme EMO est établi sur trois menus principaux :

- **menu 1** : Entrée de la molécule à l'aide du clavier ; chaque atome est codifié selon son hybridation. Le nombre maximum des atomes : 420, y compris les hydrogènes et les seules paires électroniques.
- **menu 2** : Manipulation géométrique de la molécule
- **menu 3** : Minimisation d'énergie par la mécanique moléculaire.

Ce programme emploie le champ force MM2, qui est le champ de force d'Allinger [14], qui a été conçu au début pour les composés simples (alcane, les composés carbonyliques, les sulfures, les amines, etc...). Il est utilisé pour traiter les molécules de plus en plus complexes.

I.2.2.2. Docking des complexes d'étain avec l' α -amylase

Les différentes énergies d'interaction calculées des complexes d'étain avec le site actif de l' α -amylase sont exprimées dans le tableau N°4.

Tableau 4 : Résultats du Docking moléculaire des complexes de Sn (II) avec l' α -amylase

	MolDockScore	Interaction	H-bond
L₁_Sn (II)	-79.675	-95.595	-22.942
L₂_Sn (II)	-78.693	-103.192	-20.714
L₃_Sn (II)	-101.415	-119.143	-24.963

Le tableau N°4 indique que le complexe L₃_Sn (II) est plus stable que ses analogues car il le MolDockScore le plus petit. **L₃_Sn (II) < L₁_Sn (II) < L₂_Sn (II)**

Nous reportons dans le tableau N°5 les différentes interactions des complexes de Sn (II) avec les résidus du site actif.

Tableau 5: Différentes interactions des complexes de Sn(II) avec le résidu du site actif

Cavité 1		
	Liaisons Hydrogène	Interaction stérique
L₁_Sn (II)	Lys200,Glu240, Ile235,His201, Tyr151, Glu233	Ile235, His201
L₂_Sn (II)	His201,Tyr151,Glu233,Ile235,Glu240	Ala198,Ile235
L₃_Sn (II)	Arg195, His299, Asp197, Trp59,Glu63,His305 Asp300,Gly306,His101,Glu233	His299,Asp197,His101, Gly306,Asp300,Trp58

La visualisation des interactions du complexe L₃-Sn(II) avec les résidus du site actif est donnée dans la figure 5.

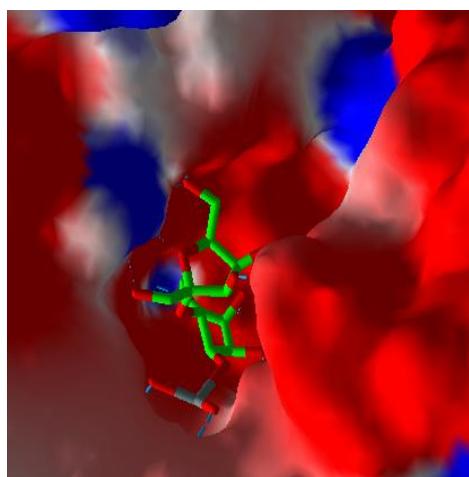


Fig5.1

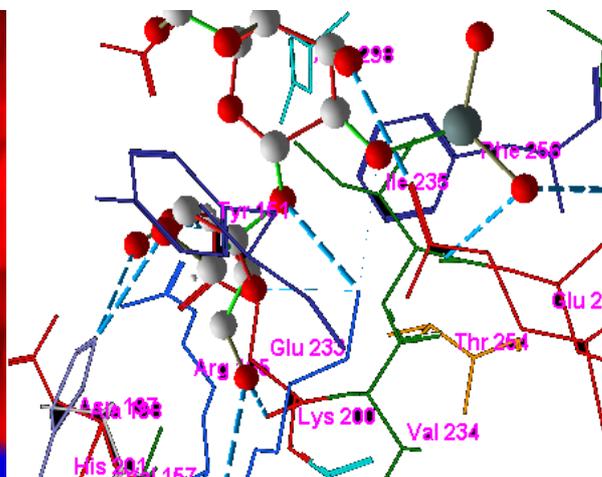


Fig5.2

Figure 5: Différents modèles d'interaction du L₃-Sn avec les résidus du site actif

Au niveau de la figure 5.1 le complexe subit un réarrangement conformationnel pour qu'il puisse s'introduire dans la poche du site actif, et au niveau de la figure 4.2 le complexe est entouré des résidus du site actif pour former des liaisons hydrogènes qui stabilisent d'avantage le complexe.

I.2.2.3. Docking des complexes de zinc avec l' α -amylase

Les différentes énergies d'interaction calculées des complexes de zinc avec le site actif de l' α -amylase sont reportées dans le tableau N°6.

Tableau6 : Résultat du Docking moléculaire des complexes de Zn (II) avec l' α -amylase

	MolDockScore	Interaction	H-bond
L₁_Zn (II)	-100.029	-109.804	-16.922
L₂_Zn (II)	-91.283	-122.64	-20.362
L₃_Zn (II)	-102.582	-119.662	-25.216

Nous remarquons que la stabilité est attribuée au complexe L₃_Zn (II) par sa plus petite valeur de l'énergie. **L₃_Zn (II) < L₁_Zn (II) < L₂_Zn (II)**

Nous reportons dans le tableau N°7 les différentes interactions des complexes de Zn (II) avec les résidus du site actif de l' α -amylase.

Tableau 7: Différentes interactions des complexes de Zn(II) avec le résidu du site actif

Cavité 1		
	Liaisons Hydrogène	Interaction stérique
L₁_Zn (II)	Asp197, Asp300, Ser163,Gly306,His299, Glu233	Asp197, His305
L₂_Zn (II)	His101,Asp197, Asp300,Tyr62, trp59 Glu233, Ser163, leu165	Tyr62, Ser163, Leu165,Trp59
L₃_Zn (II)	Ser163 , Asp197, Asp300, Glu233, Lys200 His101;Ile235, Leu162, Tyr151	,His101,,Asp300,Glu2 33, Ile235

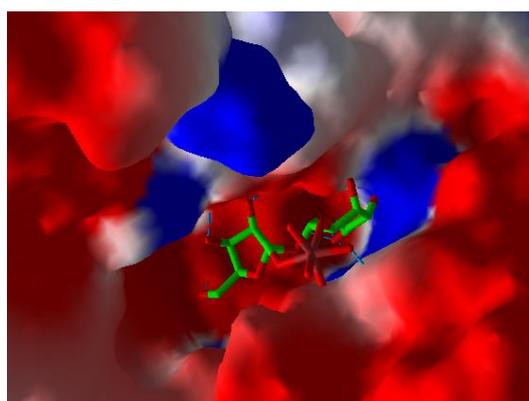


Fig5.1

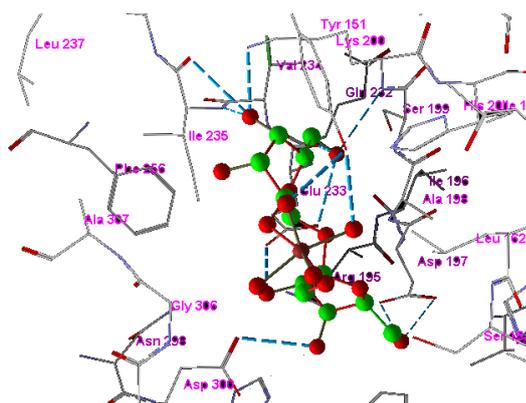


Fig5.2

Figure 5: Différents modèles d'interaction du L₃_Zn avec le résidu du site actif

Il est à noter que la stabilité du complexe L₃_Zn reste tributaire de la plus faible énergie.

Conclusion

L'étude engagée dans le cadre de cette recherche montre l'importance des interactions existantes entre le récepteur (enzyme) et le ligand (seul ou complexe métallique).

Au niveau du docking moléculaire l'une des étapes les plus importantes est l'orientation suivie d'un réarrangement menant le système à une stabilité (basse énergie). Le saccharose seul ou lié à un métal interagissant avec l'enzyme (site actif) engendre une stabilité relative par rapport à ses analogues. Cet état de stabilité est présidé probablement par le nombre important de liaisons d'hydrogène.

Références

- [1] M. Brut. Nouvelle approche méthodologique pour la prise en compte de la flexibilité dans les interactions entre molécules biologiques : Les Modes Statiques. Thèse de doctorat d'université: Nanophysique. Toulouse : Université Toulouse III - Paul Sabatier. France. 2009. 170.
- [2] B. A.S. Sharma, A. W. T. shakir.. *J Bagh College Dentistry*. 2011, 23.
- [3] L. Jee-Young, J. Ki-Woong, and Y. Kim. *Bull. Korean Chem. Soc.* 2011, 32, 7
- [4] H.M. Berman, J. Westbrook, Z. Feng, G. Gilliland, T. N. Bhat, H. Weissig, I. Shindyalov and P.E. Bourne. *The protein Data Bank. Nucleic Acids. Res.* 2000. 28, 235-242.
- [5] C. Ragonath, S. G.A. Manuel, V. Vaman, B.R. Hameetha Sait, C. Kasinathan, and N. Ramasubbu., *J Mol Biol.* 2008. 31, 384, 1232–1248.
- [6] C. Lee, W. Yang, R.G. Parr; “Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density”., *Phys Rev B.* 1988, 37, 785-794.
- [7] M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel et al. Gaussian 03, Revision D.01. *Wallingford, CT: Gaussian, Inc.* 2004.
- [8] R. Thomsen, M.H. Christensen: “ MolDock: A New Technique for High-Accuracy Molecular Docking”., *J. Med. Chem.* 2006, 49, 3315–3321.
- [9] Molegro Virtuel Docker User MAnnual, <http://www.molegro.com/>.2011.
- [10] A. Imberty , K. D. Hardman. J.P. Carver, S . Perez; Molecularof protein _carbohydrate interactions. Docking of monosaccharides in the binding site of concavaline A., *Glycobiology*, 1991, 1, 631- 642.
- [11] Be'la Gyurcsik, La'szlo' Nagy*., *Coord Chem Rev.* 2000, 203, 81–149.
- [12] H.A. Tajmir-Riahi., *Carbohydr. Res.* 1989, 190, 29-37.
- [13] B. Blaive, G. Legsei, R. Lai., *J Mol Struc.* 1995, 345, 245-250.
- [14] Z. Li, H.A. Scheraga., *Proc Natl Acad Sci USA.* 1987, 84, 6611-6615.

III. Partie synthèse des complexes

I. Introduction

La chimie des complexes a fait l'objet de plusieurs recherches, parmi elles, celles concernant la complexation des ions métalliques par des molécules organiques telle que les carbohydrates. Ces ligands, présentent des groupements fonctionnels électronégatifs potentiellement intéressants [1]. Une étude expérimentale de synthèse des complexes de métaux a été engagée.

Remarque

Tous les complexes de fructose se sont formés et après quelques jours se sont dégradés, ils sont instables à température ambiante et même à basse température. Donc la suite de travail ne concerne que les complexes à base de glucose et de saccharose.

II. Propriétés physiques

Les Ligands glucose L_2 et le saccharose L_3 sont à l'état de poudre à température ambiante; leurs complexes correspondants sont obtenus à l'état de poudre et sont stables à l'air et à température ambiante.

Les tests de solubilité sur les ligands L_2 et L_3 et leurs complexes sont reportés dans le tableau N°1.

Tableau 1 : Tests de solubilité sur les ligands L_2 , L_3 et leurs complexes correspondants

Produits	eau	éthanol	chloroforme	Dichlorométhane	Ether de pétrole	Acétate d'éthyle	DMSO
L_2	~S	S	Ins	Ins	Ins	Ins	Ins
L_3	~S	S	Ins	Ins	Ins	Ins	Ins
L_2 -Cu	~S	Ins	Ins	Ins	Ins	Ins	Ins
L_2 -Zn	~S	Ins	Ins	Ins	Ins	Ins	Ins
L_2 -Sn	~S	Ins	Ins	Ins	Ins	Ins	Ins
L_3 -Cu	~S	Ins	Ins	Ins	Ins	Ins	Ins
L_3 -Zn	~S	Ins	Ins	Ins	Ins	Ins	Ins
L_3 -Sn	~S	Ins	Ins	Ins	Ins	Ins	Ins

~S : peu soluble

Chapitre IV : Résultats et discussion

Le tableau N°1 montre que les ligands L₂ et L₃ sont solubles dans l'eau et l'éthanol et insolubles dans les solvants organiques testés. Pour les complexes des ligands L₂ et L₃ il apparait qu'ils sont insolubles dans la majorité des solvants testé sauf dans l'eau.

Les points de fusions, les rendements et les conductivités des complexes sont rassemblés dans les tableaux N°2, 3, 4.

Tableau 2: Points de fusion

Saccharose(°C)	saccharose-Sn(°C)	saccharose-Zn(°C)	saccharose-Cu(°C)
185	220	188-190	192
Glucose(°C)	Glucose-Sn(°C)	Glucose-Zn(°C)	Glucose-Cu(°C)
146	239	164	170-172

Tableau 3 : Rendements

Rendement(%)	Sn	Zn	Cu
L ₃ :saccharose	42	63	48
L ₂ : Glucose	57	85	52

Tableau 4: Conductivités mesurées dans H₂O (10⁻³M) à t=32°C

Saccharose	Saccharose-Sn μS/cm	Saccharose-Zn μS/cm	Saccharose-Cu μS/cm
/	55.3	60.7	34.2
Glucose	Glucose-Sn μS/cm	Glucose-Zn μS/cm	Glucose-Cu μS/cm
/	78.9	105.6	48.2

On note que les valeurs obtenus de la conductivité celle du complexe saccharose-Cu est plus faible relativement à ses analogues. Pour le complexe glucose-Cu la conductivité prend une valeur faible par rapport à ses analogues. Les complexes L₂-Cu et L₃-Cu ne se solubilisent pas rapidement car il y'a une forte interaction ligand-Cu.

III. Caractérisation par méthodes spectroscopiques

III.1. Spectroscopie infrarouge IR- TF

Les spectres IR-TF pour les systèmes L₂, L₂-Sn, L₂-Zn, L₂-Cu, L₃, L₃-Sn, L₃-Zn et L₃-Cu sont montrés dans les figures N°1 et 2.

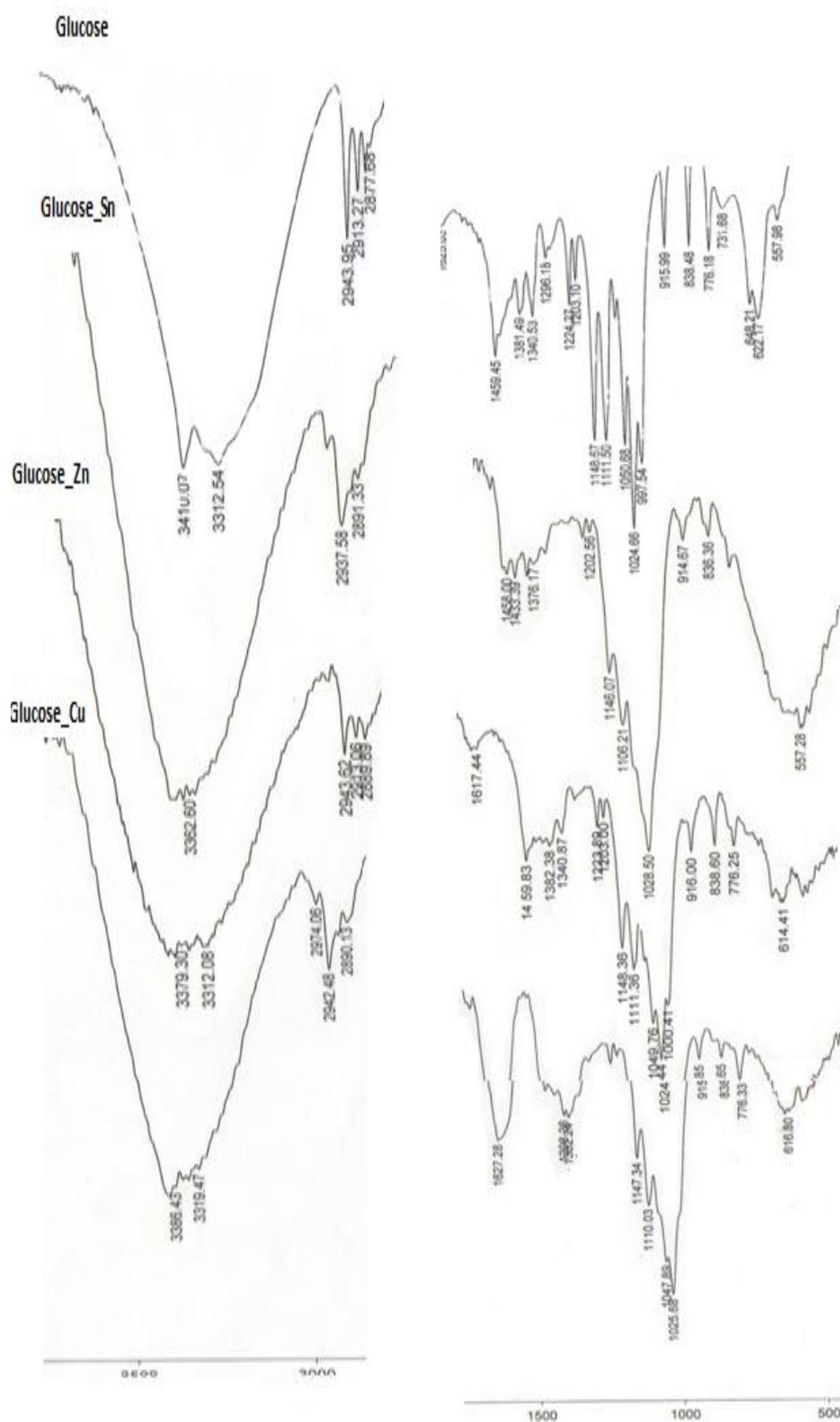


Figure 1: Spectres IR- TF du ligand L₂ et ses complexes

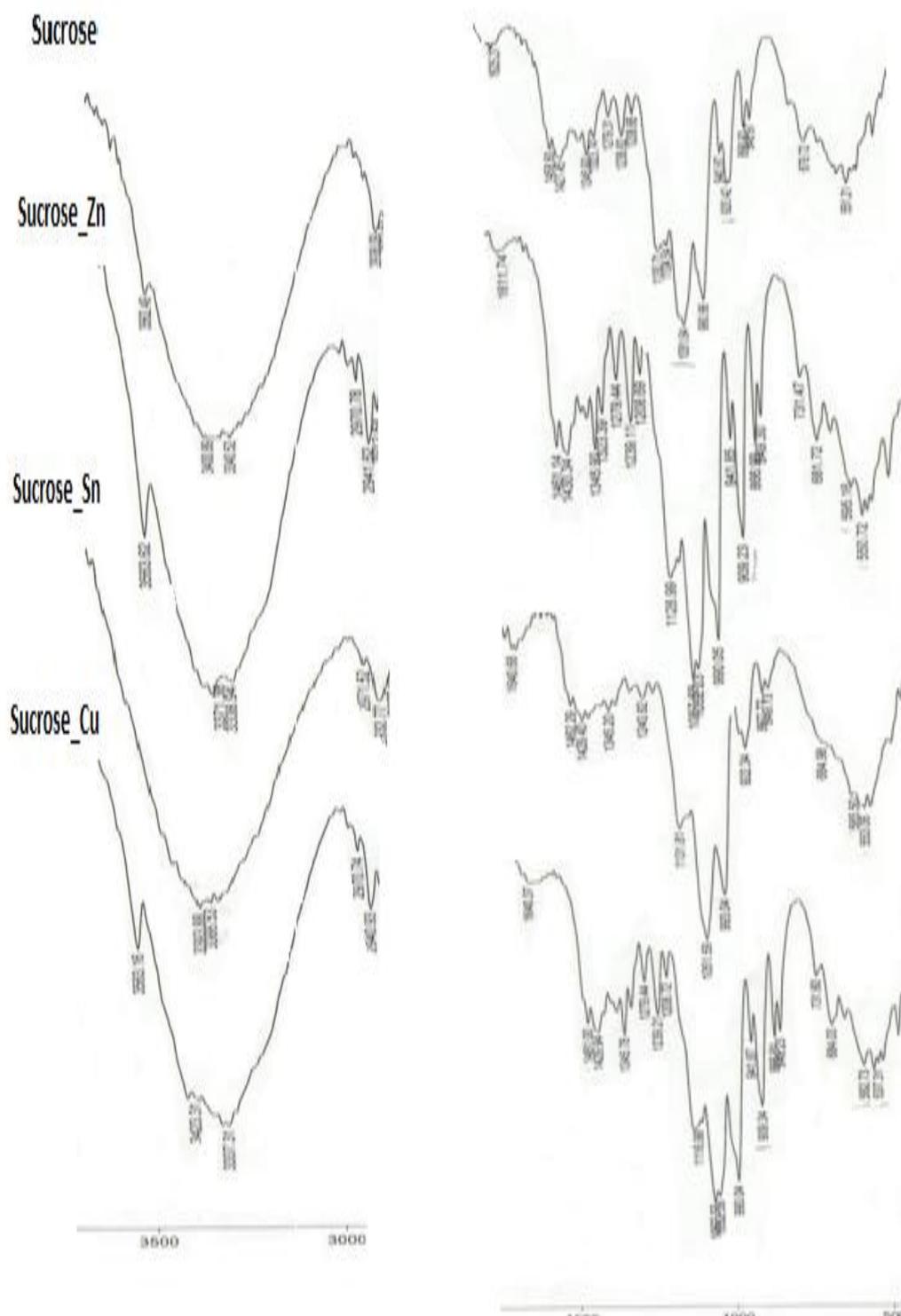


Figure 2 : Spectres IR-TF du ligand L₃ et ses complexes

Tableau 5 : Bandes Caractéristiques IR- TF saccharose et ses complexes

Composé	$\nu_{\text{O-H}} (\text{cm}^{-1})$	$\delta_{\text{C-O}} (\text{cm}^{-1})$
Saccharose	3400	1427
Cu-saccharose	3423	1429
Zn-saccharose	3371	1430
Sn-saccharose	3339	1429

Tableau 6 : Bandes Caractéristiques IR- TF Glucose et ses complexes en cm^{-1}

Composé	$\nu_{\text{O-H}} (\text{cm}^{-1})$	$\delta_{\text{C-O}} (\text{cm}^{-1})$
Glucose	3410	1381
Cu-glucose	3386	1398
Zn-glucose	3379	1382
Sn-glucose	3362	1376

En infra rouge les complexes de métaux avec les carbohydrates montrent de larges bandes d'absorption par rapport aux carbohydrates seuls [2,3]. Généralement une bande d'absorption vers 3400 cm^{-1} est attribuée à la vibration de valence du groupement OH associé par des liaisons hydrogène. L'apparition de ces bandes à des nombre d'ondes plus faibles suggère l'introduction du métal [4].

L'influence causée par le Cu(II) est relativement moins importante [5], comparée à d'autres métaux, on n'observe pas une grande influence quand on compare des spectres des ligands avec ceux des complexes de Cu(II). En général, en valence le O-H est sensible au métal. Nous pouvons observer Δ fréquence $>29 \text{ cm}^{-1}$ pour les systèmes Ligand-Zn et ligand-Sn par une diminution de fréquence.

Le spectre IR-TF des ligands L_2 et L_3 présentent les bandes de déformation caractéristiques de la liaison C-O pour les carbohydrates seuls vers 1400 cm^{-1} , que lors de la complexation il y'a un déplacement des bandes d'absorption [4,6]. Les valeurs des nombres d'onde sont reportés dans les tableaux N°5 et N°6.

L'apparition de bande d'absorption vers 1640 cm^{-1} indique l'existence des molécules d'eau [1,7,8].

Les bandes de vibrations Oxygène-métal apparaissent dans les régions des basses fréquences [9,10]. Cette région est située en dehors du domaine d'enregistrement de nos spectres et ne peut être discutée ici.

III.2. Spectroscopie RMN ^{13}C

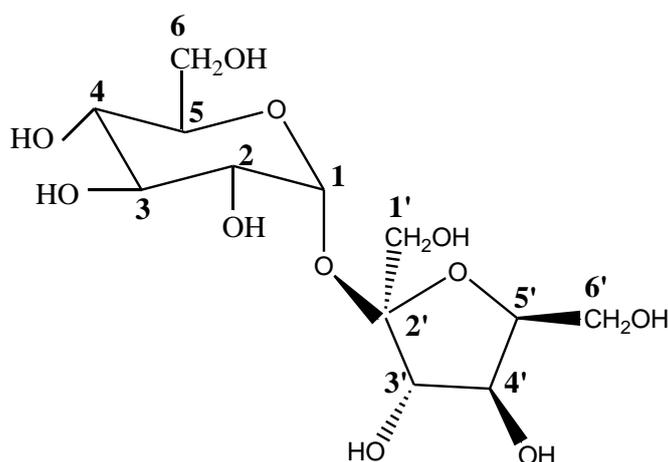


Figure 3 : saccharose

Tableau 7 : Déplacements chimiques RMN ^{13}C du saccharose, complexes correspondants

δ (ppm)													
Carbone	1'	2'	3'	4'	5'	6'	1	2	3	4	5	6	Réf.
Saccharose	93.1	73.4	73.9	70.5	72.2	61.6	63.4	104.7	82.5	78	75.4	62.4	[12]
Sac-Zn	92.1	69.5	71.1	62.5	69.1	46.5	61.4	103.6	81.5	76	72.6	60.1	Complexes synthétisés
Sac-Sn	92.2	71.1	72.6	61.4	69.0	46.9	61.4	103.8	81.6	76	74	59.5	

Le tableau N° 7 rassemble les différentes valeurs de déplacements chimiques, pour les carbones 2', 3', 4', 6', 2, 5, 6. On observe des différences de déplacements chimiques pour le ligand et ses complexes. Les oxygènes porteurs sur ces carbones sont engagés dans les liaisons hydrogènes ou dans le transfert de charge entre ligand et le métal.

On remarque que les δ (ppm) relatifs aux carbones 1, 1', 5', 3, 4, 5' ne présentent pas une grande différence de valeurs de déplacements chimiques. Les oxygènes porteurs de ces carbones sont loin d'établir des interactions [11].

Chapitre IV : Résultats et discussion

Nous prenons le cas du ligand glucose et ses complexes respectifs.

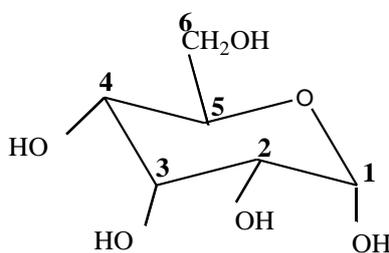


Figure 4: Glucose

Tableau 8: Déplacements chimiques RMN ^{13}C du saccharose, complexes correspondants

Carbone	δ (ppm)						Réf.
	1	2	3	4	5	6	
Glucose	98	72.5	78.8	70.6	72.3	61.8	[12]
Glucose-Zn	95.9 92.1	75.8 74.1	61	76.5	71.4 69.6	46.6	Complexes Synthétisés
Glucose-Sn	95.9 92.4	76.5 74.5	60	71.5 74.2	73.8 71.5	47	

Le tableau N°8 montre les différents déplacements chimiques attribués au ligands et ses complexes. Dans les spectres correspondants aux complexes de saccharose et glucose, on remarque $\Delta\delta$ est environ 0.14 ppm; il s'agit des formes anomères α et β [13].

III.3. Spectroscopie UV-Visible et analyse DRX

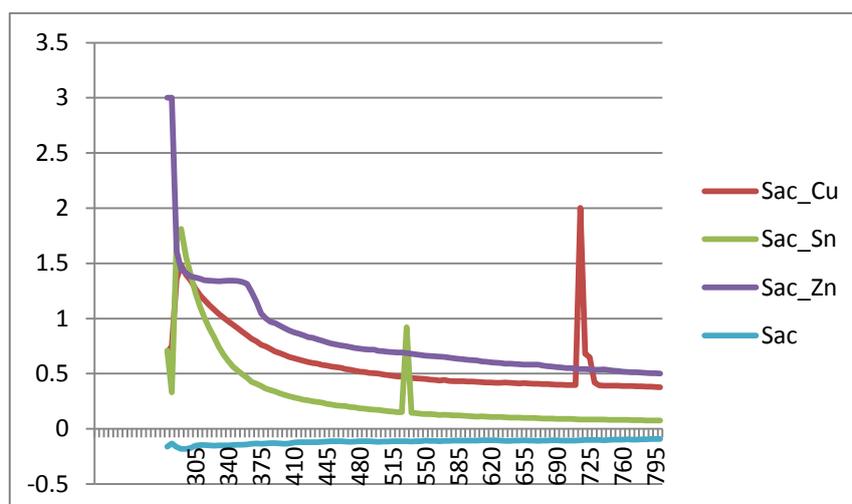


Figure 5: Absorbance en fonction de longueur d'onde pour les complexes de saccharose

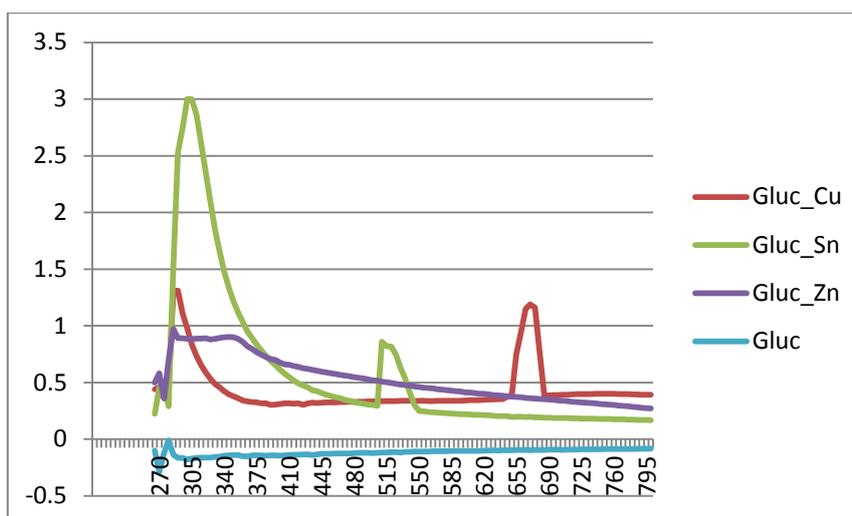


Figure 6: Absorbance en fonction de longueur d'onde pour les complexes de glucose

Les résultats fournis par le visible constituent un complément pour les résultats obtenus lors de l'enregistrement de différentes techniques spectroscopiques (IR-TF, RMN ^{13}C) et de la diffraction des rayons X.

Les figures N°5 et N°6 représentent les bandes visibles des systèmes metal-carbohydrates étudiés. Les valeurs respectives de λ_{max} dans le visible pour Sac-Cu, Sac-Sn, sont : 715, 530 nm. Pour le Sac-Zn; ne présente pas d'absorbance dans le visible car il est de couleur blanche.

Les valeurs respectives de λ_{max} dans le visible pour Glu-Cu, Glu-Sn sont : 670, 515nm.

Chapitre IV : Résultats et discussion

En l'absence de la spectroscopie de la RPE (résonance paramagnétique électronique), il est difficile d'obtenir les informations sur la structure des complexes de Cu(II) pour pouvoir proposer des structures.

Les analyses DRX sur poudre révèlent les données cristallographiques dans le tableau N°9[14].

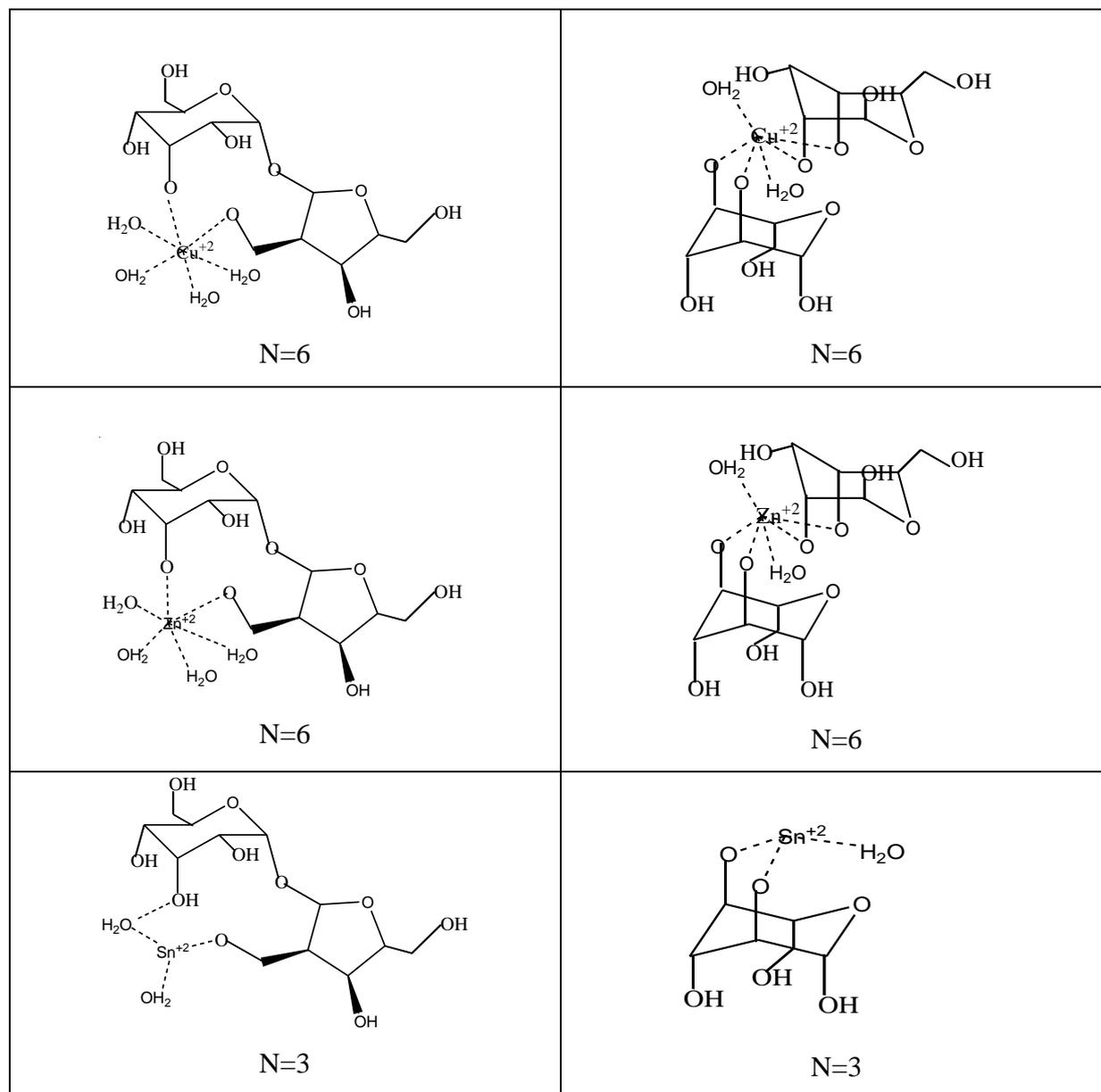
Tableau 9 : Données de maille des diverses complexes

	Sac_Zn	Gluc_Zn	Sac_Sn	Gluc_Sn	Glu_Cu	Sac_Cu
Divergence slit (°)	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
Scan-range, step size (2Theta) (°)	1.000 - 80.010, 0.020	1.000 - 80.010, 0.020	1.000 - 80.010, 0.020	1.000 - 80.010, 0.020	1.000 - 80.010, 0.020	1.000 - 80.010, 0.020
Temps de scan (s)	23.25	23.25	23.25	23.25	23.25	23.25
Radiation	Cu K α					
Nombre de phases	1	1	1	1	1	1
Système Crystallographique	Monoclinique	Orthrombique	Monoclinique	Tetragonal	Orthorhombique	Triclinique
Groupe spatiale	C 1 2/c 1 (15)	P 2 2 2 (16)	P 1 21/c 1 (14)	I 4 (79)	F d d 2 (43)	P 1 (1)
a (Å)	27.545(7)	22.91(3)	10.139(4)	5.407(2)	21.44(1)	14.35(4)
b (Å)	14.361(3)	5.212(3)	10.709(3)	5.407(2)	7.322(1)	18.53(4)
c (Å)	9.792(2)	4.3250(8)	5.685(4)	14.197(6)	5.727(1)	11.52(3)
						102.0(1)
β (°)	94.941(4)		105.092(6)			110.832(4)
						83.777(4)
V (10 ⁶ pm ³)	3858.840	516.470	596.011	415.122	899.207	2798.488

Les enregistrement IR-TF, UV-Visible et RMN¹³C en plus des rayons X ainsi que les géométries optimisées et aussi les analyses théoriques avec DFT sont en accord et nous permettent probablement de proposer des structure.

Sur la base des calculs obtenus par le potentiel de la première ionisation, HOMO, LUMO et $\Delta_{\text{HOMO-LUMO}} = \text{GAP}$, le complexe saccharose-Cu(II) possède le plus petit GAP, ce qui révèle que $\Delta_{\text{HOMO-LUMO}}$ est responsable de la stabilité du système ce qui engendre une toxicité [15].

Les structures proposés d'après la littérature et aussi d'après nos deux études empiricales et théoriques sont les suivants [16,17, 3b].



Références

- [1] G. Cerchiaro, A. C. Sant'Ana, M. L.A. Temperini , A. M. Da Costa Ferreira., *Carbohydr. Res.* 2005, 340, 2352-2359.
- [2] (a) J.J. Cael, J.L. Koenig and J. Blackwell, *Carbohydr. Res.* 1974, 32, 79-91.
(b) Wells and Atalla., *J.Mol. Struct.* 1990, 22, 385-424.
- [3] (a) S.P. Kaiwar, M.S.S. Raghavan and C.P. Rao., *J. Chem. Soc. Dalton. Trans.* 1995, 1569-1576.
(b) R.P. Bandwar and C.P. Rao, *Carbohydr. Res.* 1996, 287, 157-168.
- [4] A. Mukhopadhyay, A. Karkamkar, E. Kolehmainen, C. P. Rao., *Carbohydr. Res.* 1998, 311, 147-154.
- [5] S. Ghalem., Thèse de doctorat en sciences. Université Paris7-Denis Diderot. France. 1996.
- [6] G. Derghan, Z. Khoshkam. *Food chemistry.* 2012, 131, 422-426.
- [7] G.S. Nikolic, M. Cakic, Z. Mitic, Lj. Ilic. *Russian journal of coord chem.* 2008, 34, 322-328.
- [8] P. Sharada Kaiwar and P. Rao. Chebrolu. *Carbohydr Res.* 1992. 237. 203-210.
- [9] G. Richards, V. Sackwild., *Chem. Brit.* 1982, 18, 635.
- [10] J. G. Vinter., *Chem. Brit.* 1985, 21, 32.
- [11] L.Hough. *Adv. carbohydr chem and biochem.* 1976, 33, 1976.
- [12] N. Steven Rosenthal. J.H. Fendler. ^{13}C NMR spectroscopy in macromolecular systems of biochemical interest. 1972.
- [13] J.F.Kennedy, N.R. Williams. *Carbohydr Chemistry.* 1983.13.
- [14] A. Chouaih. F Boukli-Hacene. S. Ghalem. *Communication Personnelle.*
- [15] salar hafez ghoran et col; *Bioorganic chemistry.* 2016, 66, 27-32.
- [16] H.A. Tajmir-Riahi. *Carbohydr. Res.* 1988, 183, 35-46.
- [17] B. Gyurcsik, L. Nagy. *Coord Chem reviews.* 2000, 203, 81-149.

CONCLUSION GENERALE

Conclusion générale

Ce travail a été focalisé sur l'étude de l'interaction des ions métalliques tels que le Cu(II), Zn(II), Sn(II), Hg(II) avec les sucres comme le saccharose, le glucose, le fructose, le fucose, le ribose et le maltose par modélisation moléculaire.

La synthèse des complexes envisagés a été élaborée afin de comparer certains résultats obtenus.

Cette étude comprend quatre chapitres

Chap1. La description des différentes méthodes de modélisation moléculaire en adoptant trois approches lors de ce travail : la mécanique moléculaire, la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) et le Docking moléculaire.

Chap 2. Les méthodes d'étude de complexes ont été exposés dans notre travail, en l'occurrence spectroscopie (infrarouge, RMN ^{13}C , UV-visible), DRX, conductivité et est complétés par des approches théoriques.

Chap 3. Un aperçu général sur les sucres et les métaux et quelques exemples de complexes de métaux en littérature.

Chap4. Le dernier chapitre porte sur les résultats obtenus lors de l'étude théorique menée par DFT en exécutant le programme Gaussian 03 pour l'optimisation de géométrie. Par la suite, le Docking moléculaire utilisé pour la comparaison de la stabilité entre les entités. Enfin la synthèse des complexes de métaux effectuée et la caractérisation des données par IR-TF, RMN ^{13}C , UV-visible et DRX sur poudre.

Dans un premier temps l'étude théorique a été faite sur les systèmes Cu(II)-ligand, Zn(II)-ligand, Sn(II)-ligand, Hg(II)-ligand, et qui est basée sur des concepts théoriques dérivant de la DFT(électronégativité, nucléophilie, indices de Fukui,...). Cette étude nous a fournis des informations sur la réactivité voire la stabilité afin de nous permettre l'élucidation des mécanismes relatifs à la formation des complexes. Ces structures ont été étudiées pour déterminer les sites préférentiels d'attaque nucléophile, en effet la

détermination de l'écart d'énergie et du transfert de charge nous informe sur la nature de l'interaction ligand-métal. Les résultats obtenus montrent que l'interaction la plus forte est attribuée au saccharose-Cu(II) dans la première série d'étude, tandis que dans la deuxième série la forte interaction se trouve entre le maltose-Cu(II). En effet le cuivre est par excellence le métal qui donne des complexes stables, et pour ce qui est du ligand, les disaccharides sont les meilleurs candidats, probablement à cause de leurs nombreuses liaisons hydrogènes.

Par ailleurs nous avons synthétisé tous les complexes impliquant les ligands suivants : le saccharose, le glucose, le fructose, avec les ions métalliques Cu(II), Zn(II), Sn(II). Les complexes obtenus à partir du fructose comme ligand étaient instables à température ambiante et même à basse température après quelques jours. Cela est en accord avec les résultats théoriques.

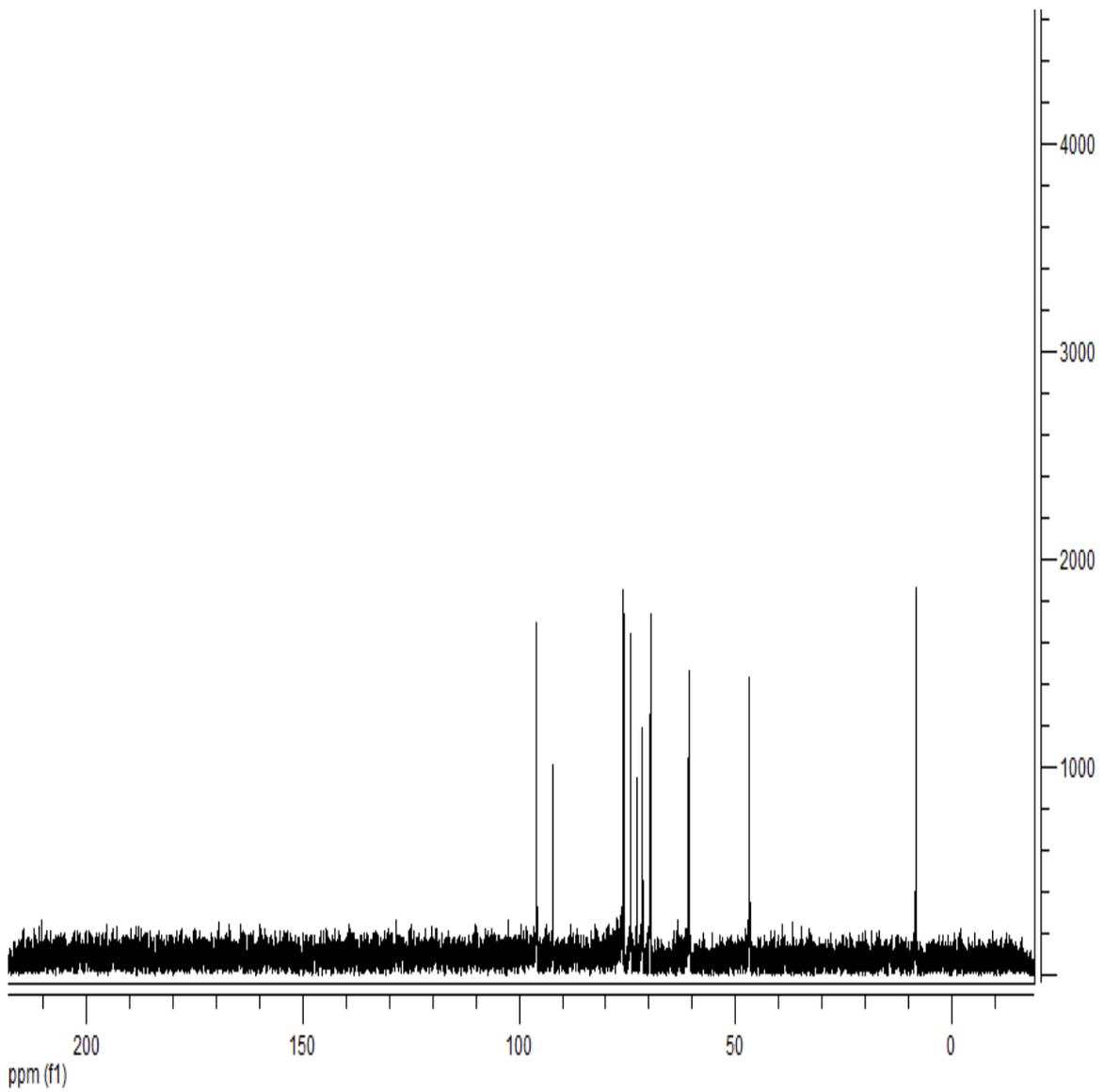
Cette étude a été effectuée à l'aide de diverses techniques expérimentales :

La spectroscopie IR-TF et RMN ^{13}C , la spectroscopie UV-visible et la DRX nous a fourni des informations sur les bandes d'absorption caractéristiques des fonctions et des liaisons, les déplacements chimiques des différents carbones caractéristiques des sucres et probablement sur la structure des complexes.

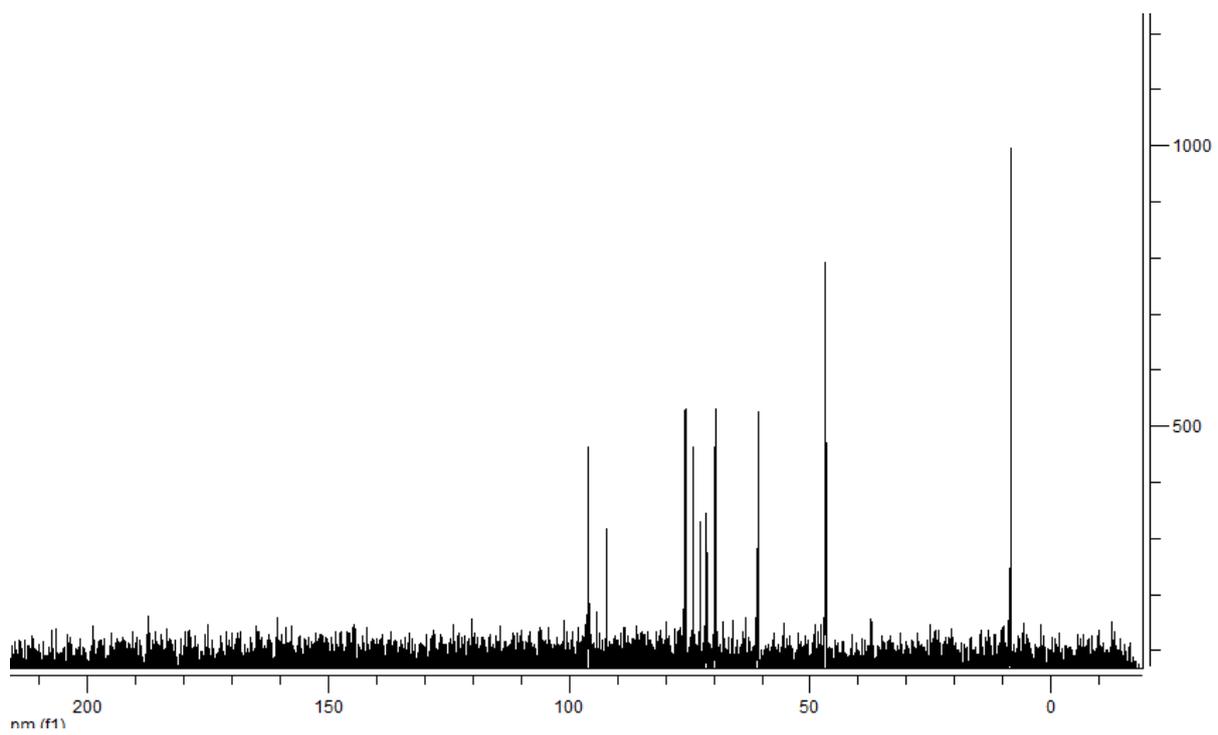
La conductivité nous a permis de détecter la nature électrolytique du complexe, il a été observé que le saccharose-Cu représente la plus faible valeur de la conductivité relativement à ses analogues.

IL est souhaitable d'élargir ce travail à une étude sur les autres métaux et particulièrement le mercure Hg. A ce moment une étude comparative au point de vue toxicité sera engagée.

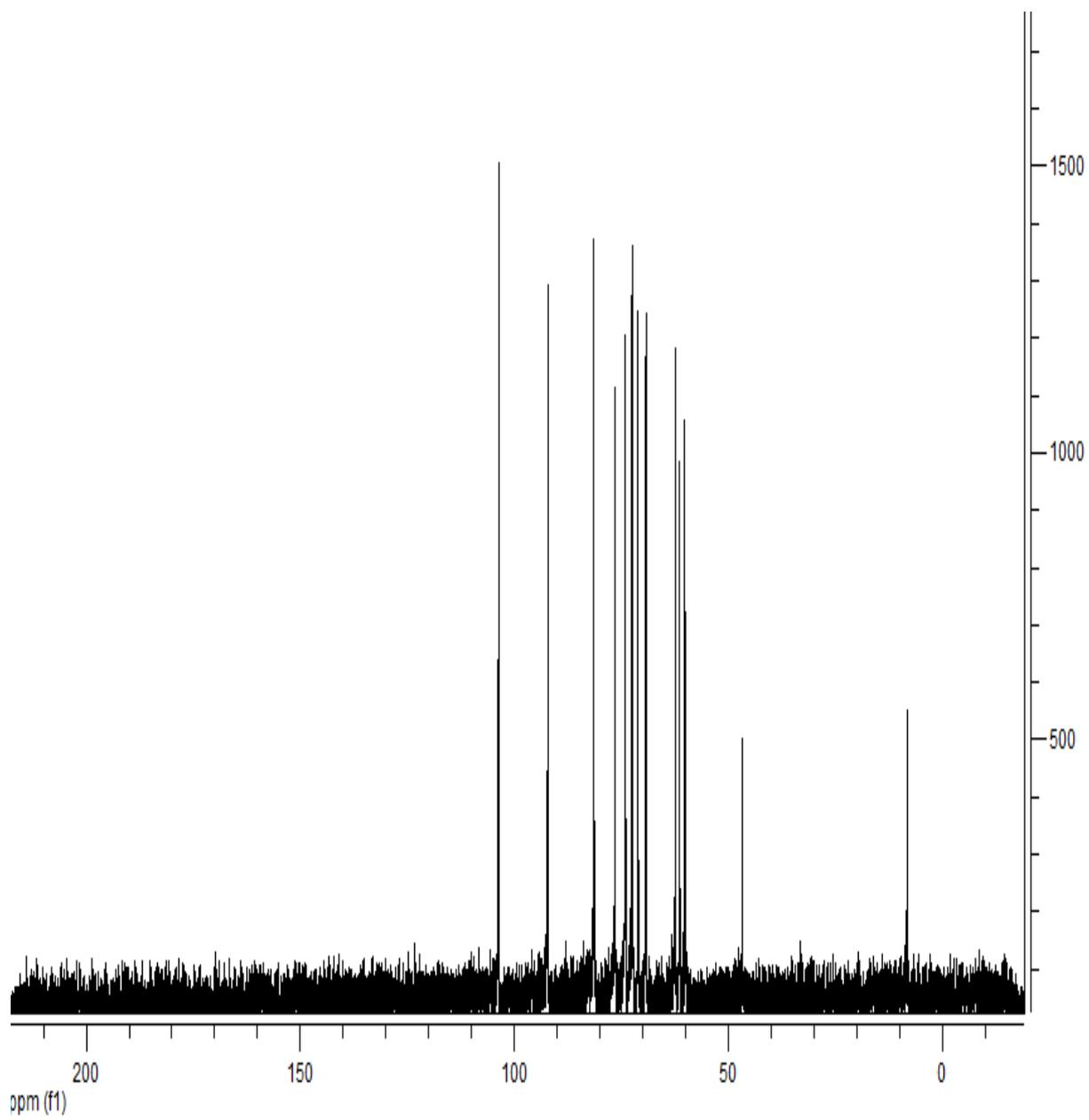
ANNEXE



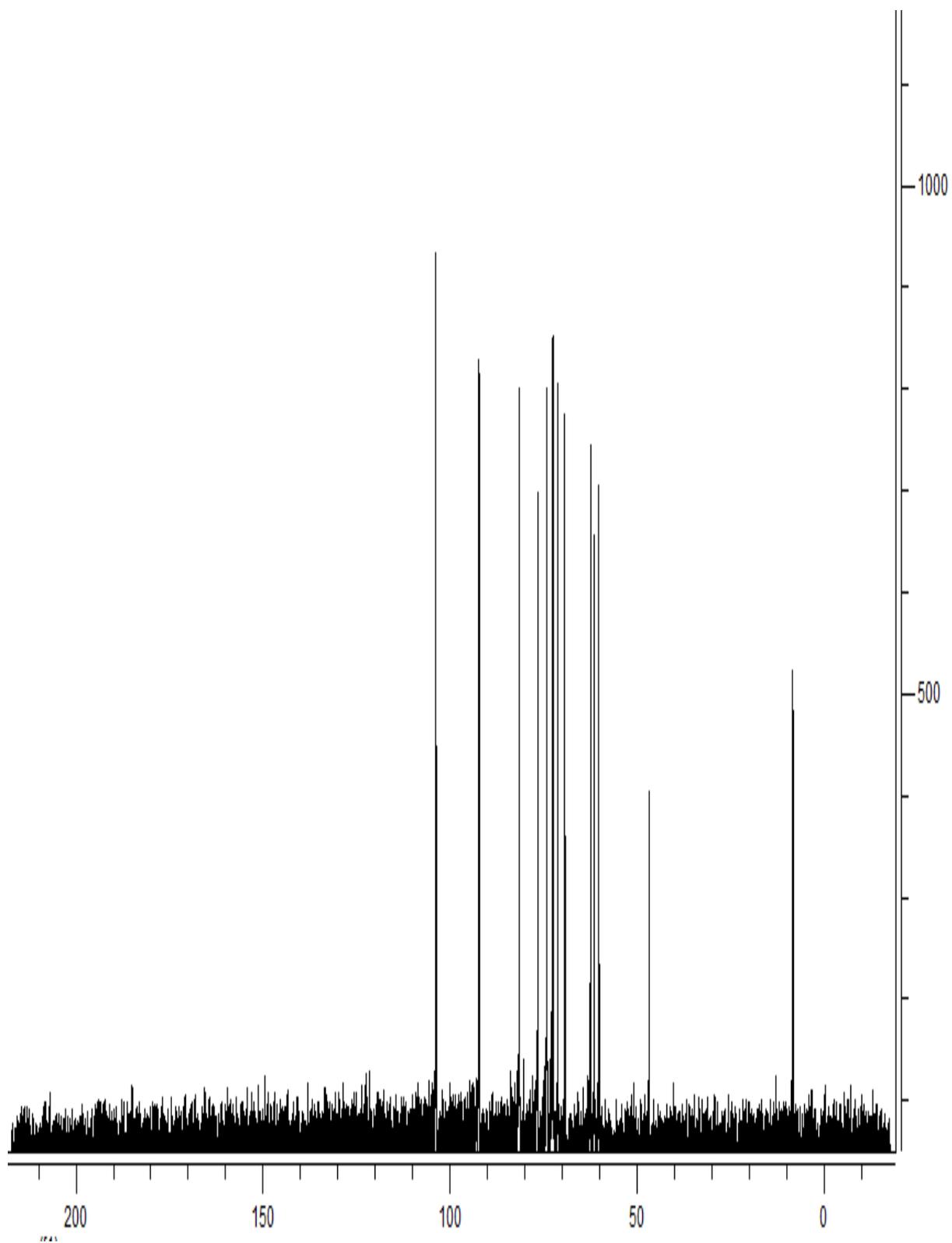
SPECTRE RMN ^{13}C DU GLUCOSE-Zn



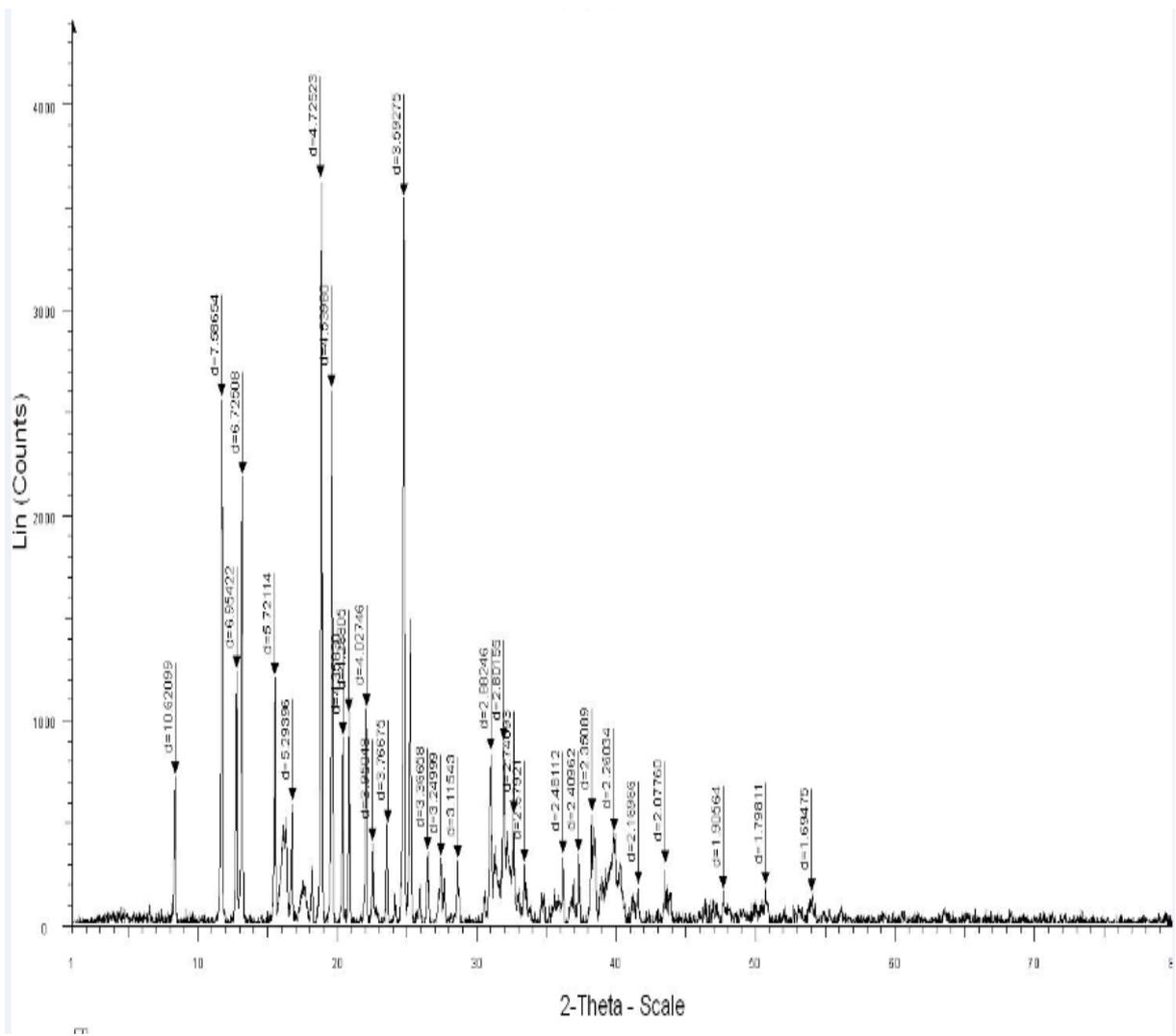
SPECTRE RMN ^{13}C DU GLUCOSE-Sn



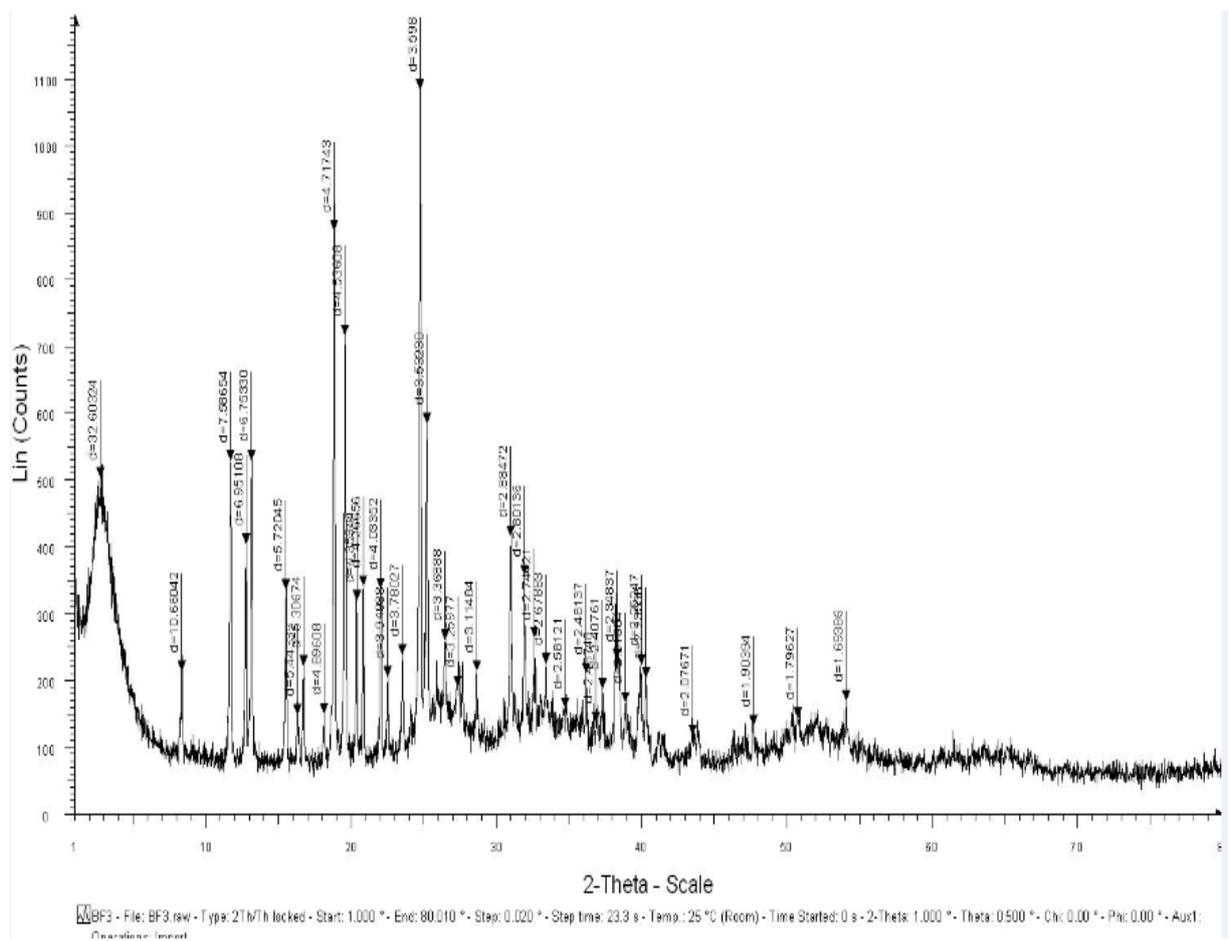
SPECTRE RMN ^{13}C DU SACCHAROSE-Zn



SPECTRE RMN ^{13}C DU SACCHAROSE-Sn

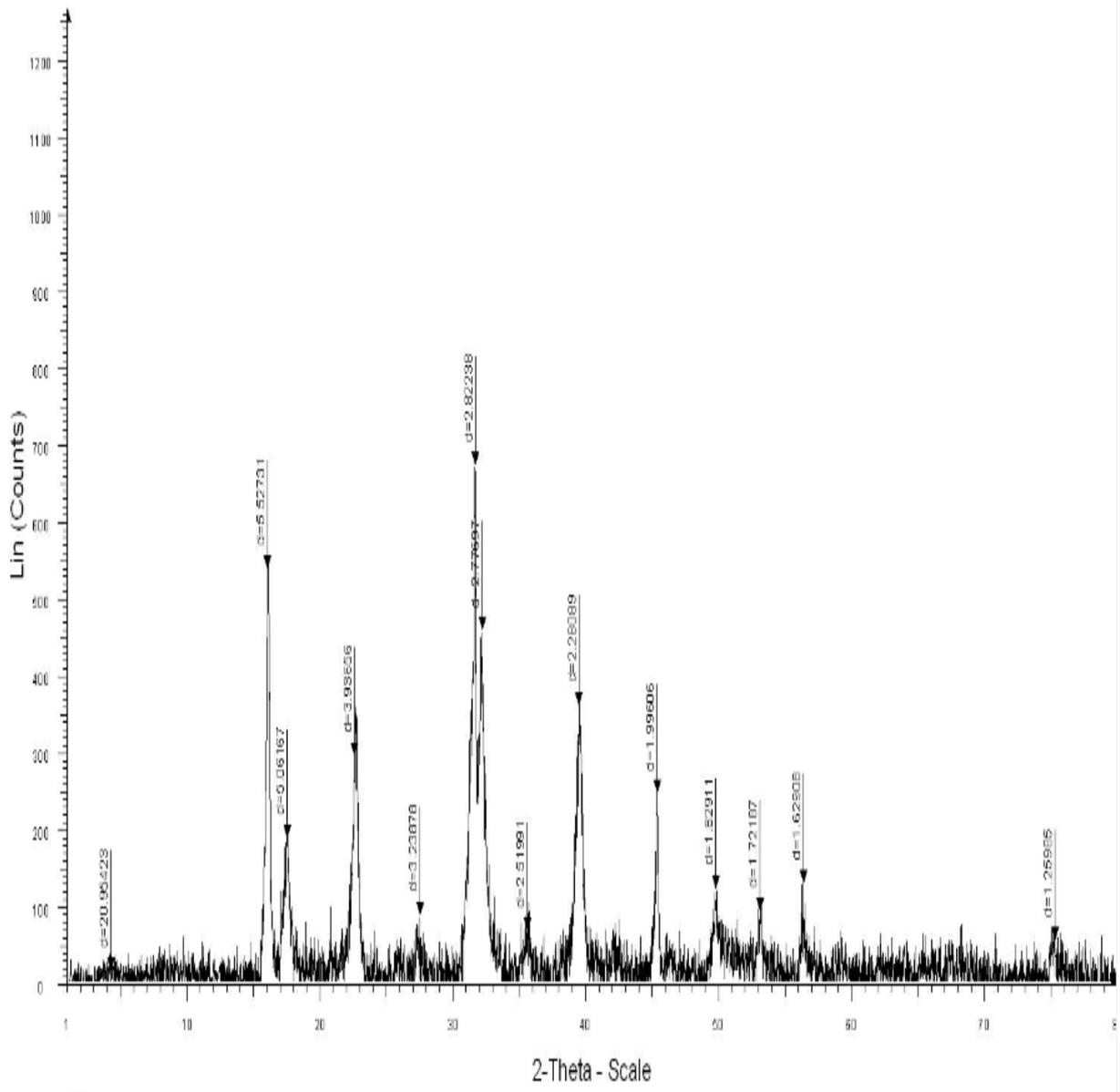


SPECTRE DRX POUDDRE DU SACCHAROSE-Cu



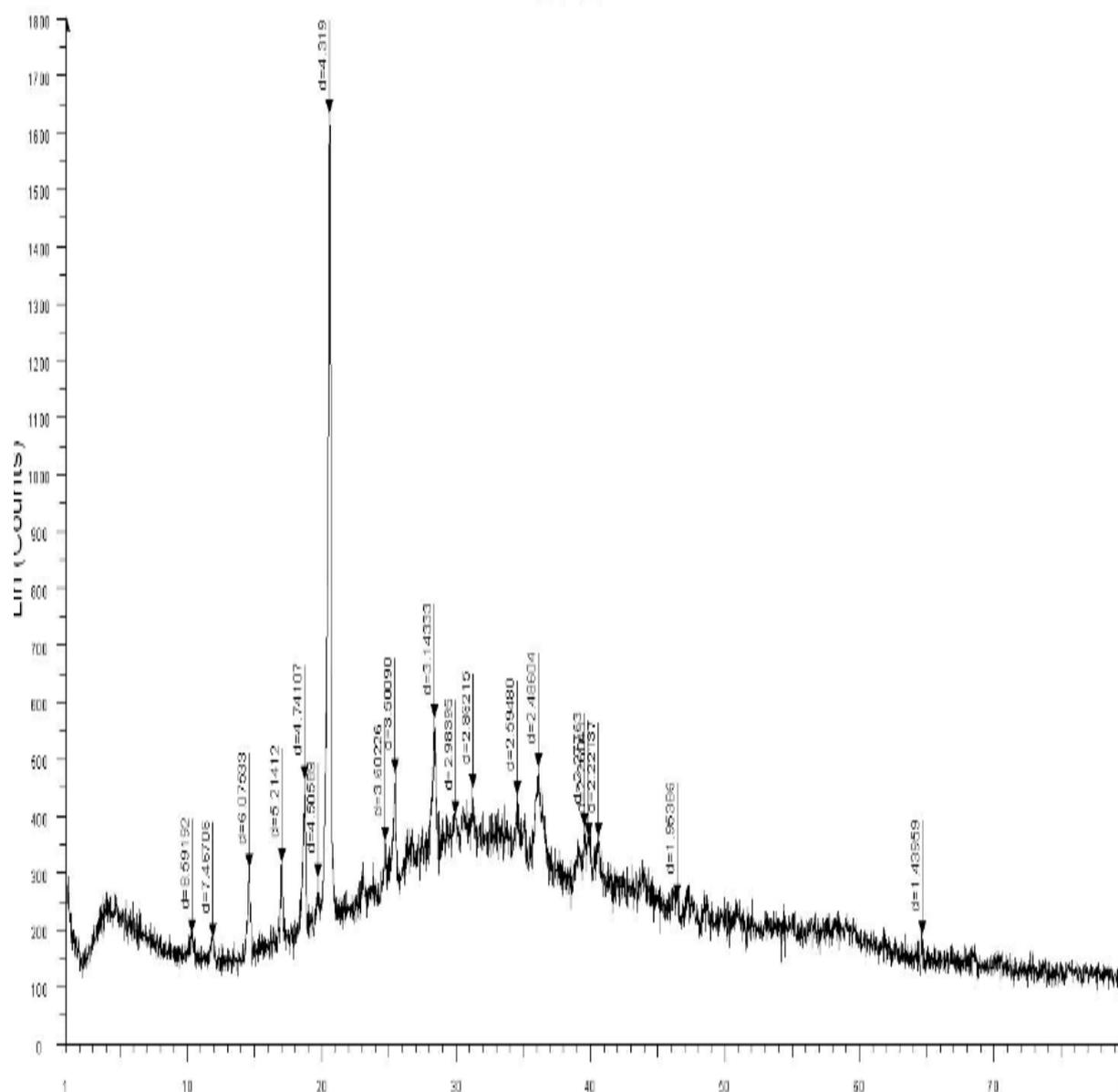
SPECTRE DRX POUFRE DU SACCHAROSE-Sn

113

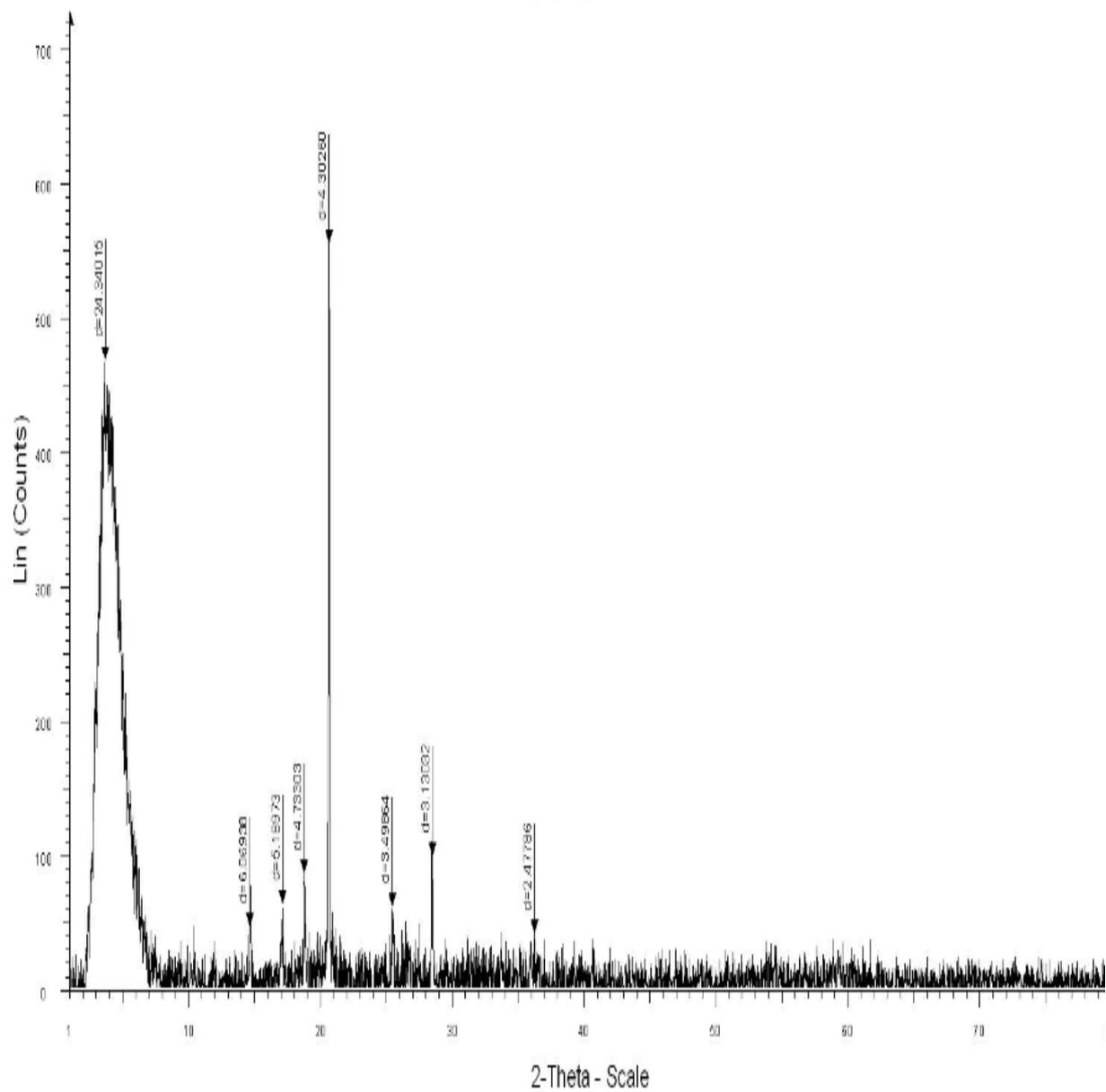


SPECTRE DRX POUVRE DU GLUCOSE-Cu

DI 2



SPECTRE DRX POUDE DU GLUCOSE-Zn



SPECTRE DRX POUFRE DU GLUCOSE-Sn



DFT Study of the Interaction of Cu(II), Zn(II), Sn(II) with Carbohydrates in Aqueous Solution

Faiza Boukli-Hacene, Meriem Merad, Said Ghalem* and Wassila Soufi
Laboratory of Natural Products and Bio actives-LASNABIO, University of Tlemcen, Tlemcen 13000, Algeria

Abstract: In the present work, authors studied the interaction between carbohydrates as ligands such as L₁: fructose, L₂: glucose and L₃: sucrose with metal(II) halides such as CuCl₂, ZnCl₂, SnCl₂. Also authors compare the stability of the metal-ligand bond strength. DFT (density functional theory) was utilized using the B3LYP functional and the 6-31G(d) basis set. This level of calculation was used for optimization of geometry of ligands and exploring electronic properties such as ionization potential (*I*), electron affinity (*A*), chemical potential (μ), hardness (η), band gap (HOMO (highest occupied molecular orbital)-LUMO (lowest unoccupied molecular orbital)). The local reactivity was analyzed by the Fukui function indices and the indices local of nucleophilicity in order to predict the sites of attack of carbohydrates. In addition, the strength of interaction has been evaluated by energy lowering and charge transfer using DFT at the B3LYP level employing the basis set Lan2DZ. As a result, the sequence of high stability of metal-ligand bond for ligands is in the following order; sucrose > glucose > fructose. Furthermore, the sequence of high stability for metal halides is in the following order, CuCl₂ > SnCl₂ > ZnCl₂. We advise persons who carry a dental amalgam do not exceed the consumption of monosaccharides, because their complexes are not sufficiently stable and hence these ions are not ejected easily outside the human body.

Key words: Carbohydrates, metals, interactions, DFT, energy lowering, charge transfer.

1. Introduction

The interaction between metal ions released from amalgam and carbohydrates in oral cavity is very interesting, it resolves corrosion problem [1-6] related to dental restorations in systems where such data are not available. Also it plays a major role in many biochemical processes such as toxic metal metabolism [7]. The abundance of electronegative functional groups make saccharides potentially interesting ligands for

the binding of metal ions in natural systems [8], and the understanding of such interactions remains one of the main objectives of carbohydrates coordination chemistry [9]. For this, authors consider the interaction between ligand and metal ion as acid-base reaction.

$A + :B \rightleftharpoons A:B$, where A is Lewis acid or electron acceptor, and B is a base or electron donor. Since the acid-base complex, A:B can be an organic molecule, an inorganic molecule or a complex ion [10]. The properties of the acids and bases in the various boxes were such that it seemed reasonable to label the boxes as hard or soft [11]. A modern version of metal ion

*Corresponding author: Said Ghalem, Professor, Teacher-Researcher and Director of Laboratory, research fields: molecular modeling and docking study. E-mail: s_ghalem2002@yahoo.fr.

classification differing slightly from Pearson's classification is presented here for some of the 82 ions considered in the study [12] (Table 1).

Some hard/soft acids and bases are given in Tables 1 and 2.

With this nomenclature, it is possible to make a simple statement "hard acids prefer to coordinate to hard bases, and soft acids prefer to coordinate to soft bases", this is the principle of HSAB (hard and soft

Table 1 Some hard, borderline and soft of acids.

Hard ions	Borderline ions	Soft ions
Al ³⁺ , Be ²⁺ , Ca ²⁺ , Ce ³⁺ , Co ³⁺ , Cr ³⁺ , Fe ³⁺ , Ga ³⁺ , H ⁺ , In ³⁺ , La ³⁺ , Mg ²⁺ , Mn ²⁺ , Na ⁺ , Sc ³⁺ , Sn ⁴⁺ , K ⁺ , Ti ⁴⁺ , U ⁴⁺ , Zr ⁴⁺	Bi ³⁺ , Co ²⁺ , Cu ²⁺ , Fe ²⁺ , Ir ³⁺ , Ni ²⁺ , Pb ²⁺ , Ru ²⁺ , Sn ²⁺ , Zn ²⁺	Ag ⁺ , Au ⁺ , Cd ²⁺ , Cu ⁺ , Hg ⁺ , Hg ²⁺ , Pd ²⁺ , Pt ²⁺ , Tl ⁺ , Tl ³⁺

Table 2 Some hard, borderline and soft bases.

Hard base	Borderline base	Soft base
H ₂ O, F ⁻ , ROH, RO ⁻ , R ₂ O, NH ₃ , Cl ⁻ , ClO ₄ ⁻ , SO ₄ ⁻	N ₂ , Br ⁻ , C ₆ H ₅ NH ₂ , N ₃ ⁻	H ⁻ , R ⁻ , I ⁻ , CN ⁻ , CO, RNC, R ₃ P, R ₂ S

Furthermore, chemical hardness is associated with chemical reactivity of molecules [13].

DFT (density functional theory) derived reactivity descriptors have been recently and intensively used in the field of organic chemistry, either as global reactivity indices or as a tool for describing the local reactivity in molecules [14, 15], in terms of popular qualitative chemical concepts like electronegativity (χ), chemical potential (μ) [16], ionisation potential (I), electron affinity (A) [17], electrophilicity index (ω) and local reactivity descriptors such as local hardness [18], Fukui function and local softness [19].

Metal ligand bond strength has recently been evaluated with the help of quantum chemical parameters [20-22]. In this paper, density functional theory calculations at B3LYP/6-31G(d) and B3LYP/Lan2DZ have been performed to investigate geometry, stability, reactivity, and electronic structure properties of model molecules. The stabilities of metal-carbohydrates interaction are determined from the frontier molecular orbital energies and their gaps and evaluated to the energy lowering and charge transfer.

acids) and bases (principle) [10], and classify the interaction between acids and bases in terms of global softness. This is an extremely useful qualitative theory that enables predictions of what adducts will form in a complex mixture of potential Lewis acids and bases.

2. Basic Concepts

2.1 Global Quantities

Density functional theory has developed the concept of chemical potential (μ) and absolute electronegativity (χ) [16].

$$\mu = (\delta E / \delta N)v(r) = -\chi \quad (1)$$

where, E is the total energy, N is the number of electrons, and $v(r)$ is the external potential of the system.

Hardness (η) is defined [23] as the corresponding second derivative.

$$\eta = (\delta^2 E / \delta N^2)v(r) = (\delta\mu / \delta N)v(r) \quad (2)$$

Ionization potential (I) and electron affinity (A), the electronegativity (χ), global hardness (η) and softness (S), may be defined in terms of the energy of the HOMO (highest occupied molecular orbital) and the LUMO (lowest unoccupied molecular orbital) according to Koopman's theorem [24].

Softness (σ) is the inverse of hardness and is given as follows:

$$\sigma = 1/\eta \quad (3)$$

Ionization potential (I) is defined as the amount of

energy required to remove an electron from a molecule [25]. It is related to the energy of the E_{HOMO} through the equation:

$$I = -E_{HOMO} \quad (4)$$

Electron affinity (A) is defined as the energy released when a proton is added to a system [25]. It is related to E_{LUMO} through the equation:

$$A = -E_{LUMO} \quad (5)$$

Using a finite difference method working equations for the calculations of χ and η may be given as:

$$\chi = (I + A) / 2 \quad (6)$$

$$\eta = I - A \quad (7)$$

where, I is the ionization potential and A is the electron affinity. If ε_{HOMO} and ε_{LUMO} are the energies of the HOMO and LUMO, respectively, the Eqs. (5) and (6) can be rewritten using Koopman's theorem [24]:

$$\chi = (\varepsilon_{LUMO} - \varepsilon_{HOMO}) / 2 \quad (8)$$

$$\eta = \varepsilon_{LUMO} - \varepsilon_{HOMO} \quad (9)$$

2.1 Local Quantities

The Fukui function defined the reactivity/selectivity of a specific site in a molecule. The change in electron density is the nucleophilic $f^+(r)$ and electrophilic $f^-(r)$ Fukui functions, which can be calculated using the finite difference approximation as follows [26]:

$$f_K^+ = q_{N+1} - q_N \quad \text{for nucleophilic attack} \quad (10)$$

$$f_K^- = q_N - q_{N-1} \quad \text{for electrophilic attack} \quad (11)$$

where, q_N , q_{N+1} and q_{N-1} are the electronic population of the atom K in neutral, anionic and cationic systems.

According to Domingo et al. [27, 28], the global nucleophilicity index, N is defined by the following formula:

$$N = \varepsilon_{HOMO(Nu)} - \varepsilon_{HOMO(TCE)} \quad (12)$$

Where, $\varepsilon_{HOMO(Nu)}$ is associated to the HOMO energy within the Kohn-Sham scheme [29, 30] and $\varepsilon_{HOMO(TCE)}$ corresponds to the HOMO energy of the TCE (tetracyanoethylene) taken as reference. Satisfactory linear correlation has been found between experimental ionization potentials and calculated nucleophilicities for a large series of molecules.

The local nucleophilicity index N_k , the global

nucleophilicity index (N) can be expressed as the sum of local nucleophilicities condensed to all atoms of the molecule:

$$N = \sum N_k \quad (13)$$

From the above definition of the global nucleophilicity, it is possible to define the local nucleophilicity condensed to an atom k through the nucleophilic Fukui function, f_k^- [31].

$$N_k = N f_k^- \quad (14)$$

DFT provided a quantitative measure for a qualitative concept that was so successfully used in a description of Lewis acids and bases [32]. Parr and Pearson also derived simple expressions for the amount of charge transfer ΔN and energy change ΔE which accompany the formation of A:B complex from acid A and base B. These expressions are:

$$\Delta E = -(\chi_A - \chi_B)^2 / 4(\eta_A + \eta_B) \quad (15)$$

$$\Delta N = (\chi_A - \chi_B) / 2(\eta_A + \eta_B) \quad (16)$$

3. Materials and Methods

All calculations were performed using the Gaussian 03W series of program [33]. The geometry optimization of the free carbohydrates L₁₋₃ (Fig. 1) was optimized by the density functional theory DFT [34] with the Becke's three parameter exchange functional and the Lee Yang Parr correlation functional (B3LYP) [35]. The calculations were based on 6-31G(d) basis set. Various reactivity and selectivity descriptors such as chemical hardness, chemical potential, nucleophilicity, and electrophilicity and the appropriate local quantities employing NPA (natural population analysis) [36, 37] scheme are calculated. The significance of interaction has been evaluated by lowering of energy and transfer charge, by solving the Eqs. (15) and (16), respectively.

4. Results and Discussion

4.1 Frontier Molecular Orbital Energies

The frontier molecular orbital such as HOMO and LUMO of the chemical species are very important in defining organic compounds reactivity [38, 39],

transition of electron is due to interaction between HOMO and LUMO of reacting species [40]. The 3D of the frontier orbitals HOMO and LUMO for three ligands are shown in Fig. 2. E_{HOMO} is a quantum chemical parameter which is often associated with the electron donating ability of the molecule. High value of E_{HOMO} is likely to a tendency of the molecule to donate electrons to appropriate acceptor molecule of low empty molecular orbital energy [41]. HOMO-LUMO gap is an important stability index, a molecule with a small frontier orbital gap is more polarizable and is generally associated with a high chemical reactivity, low kinetic stability and is also termed as soft molecule [42].

The high stability in turn indicates low chemical reactivity and large band gap. In other words, the smaller band gap between HOMO and LUMO, which indicates a less stability of the compound, the easier the electron transition and lesser the stability of the compound will be. The band gaps of molecules vary from -0.2948 to -0.3037 a.u with the level of calculation and also with the size of the molecule. The ligand L_3 is the most stable and L_1 is the least stable reflected from the band gap values.

4.2 Fukui Indices

There is a general consensus by several authors that the more negatively charged a heteroatom, the more it can be adsorbed on the metal surface through the donor-acceptor type reaction [43]. Parr and Yang proposed that larger value of Fukui function indicate more reactivity [44]. Hence the greater the value of condensed Fukui function, the more reactive is the particular atomic centre in the molecule.

The analysis of the local nucleophilicity N_k and local electrophilicity indices and Fukui function values f_k^-, f_k^+ given in Table 4, show that the oxygen numbering atom indicate the highest value of the local nucleophilicity N_k for each sites attack privileged of ligand are characterized by indices and Fukui function values f_k^- . (Table 4).

4.3 Molecular Electrostatic Potential

The MEP (molecular electrostatic potential) is related to the electronic density and a very useful descriptor for determining sites for electrophilic attack and nucleophilic reactions as well as hydrogen-bonding interactions (Fig. 3), whereas electrophilic reactivity has been presented by negative (red) regions, nucleophilic reactivity has been shown by the positive (blue) regions of MEP. As seen from the Fig. 3, the red region has been localized on the vicinity of oxygen atoms. On the other hand, nucleophilic reactivity of the molecule has been localized on the hydrogen atoms. In this respect, the compound is useful to both bond metallicity and the blue region does not correspond to the interact intermolecularly. This result has also been supported by the evidences of charge analyses part.

4.4 Charge Transfer ΔN and Energy Lowering ΔE

The values of ΔN and ΔE for interaction of donors (ligands) with acceptor (CuCl_2 , ZnCl_2 , SnCl_2) have been evaluated and reported in Table 5.

Metal bond strength between interaction of acceptor (metal(II) halides) and donor (ligand) increases as the charge transfer (ΔN) increases [45]. The values of charge transfer indicate that the least stable complex formation is between L_1 and CuCl_2 as the value of charge transfer is lowest. Bond strength of donors with CuCl_2 based on the values of ΔN is in the following order: $L_1 > L_2 > L_3$. It is the same sequence of stability of metal-ligand bond for ligands (L_1 , L_2 , L_3) with ZnCl_2 and with SnCl_2 .

Metal bond strength between interaction of acceptor (metal(II) halides) and donor (ligand) increases as the energy lowering (ΔE) decreases [46]. Strongest bond strength has been observed between L_3 and CuCl_2 in which case the value of ΔE is the lowest (-0.5632 eV).

Bond strength of donors with CuCl_2 based on the values of ΔE is in the following order: $L_3 > L_2 > L_1$. It is the same sequence of stability of metal-ligand bond for ligands (L_1, L_2, L_3) with ZnCl_2 and with SnCl_2 .

A higher value of electronegativity is indicative of a better acceptor character (11). The χ values indicated that the acceptor strength is in the order: $\text{CuCl}_2 > \text{SnCl}_2 > \text{ZnCl}_2$, respectively ($0.2877 > 0.2658 > 0.2181$).

It is clear that both ΔE and ΔN provide the same sequence of stability of metal-ligand bond. These

results are in total agreement with the experimental results [47].

Table 3 HOMO and LUMO energies, chemical potential (μ), potential ionization (I), electron affinities (A), global nucleophilicity (N) and energy gap.

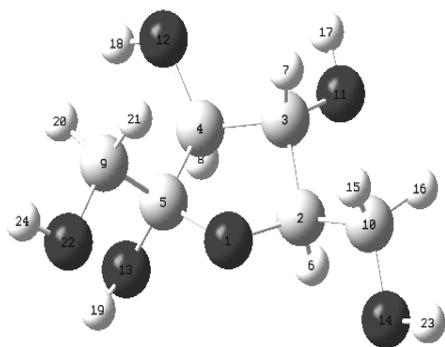
Ligands	HOMO	LUMO	μ	I	A	N	Energy gap
L_1	-0.25170	0.05208	-0.09981	0.25170	-0.05208	2.641974	-0.30378
L_2	-0.24862	0.04622	-0.10120	0.24862	-0.04622	2.725785	-0.29484
L_3	-0.25219	0.04359	-0.10430	0.25219	-0.04359	2.628640	-0.29578

Table 4 Fukui indices, local nucleophilicity N_k and local electrophilicity W^+ .

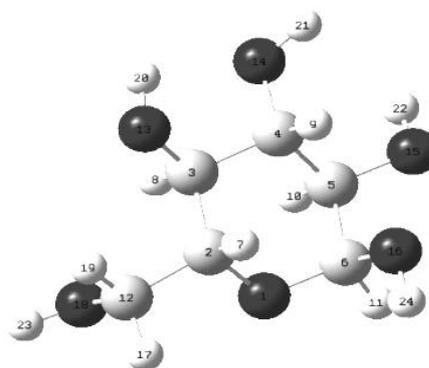
Ligand		f_k^-	f_k^+	W^+	N_k
L_1	O ₁₄	0.51584	-0.29612	-0.01219268	1.36283599
	O ₁	0.52457	-0.37823	-0.01557354	1.38590043
L_2	O ₁₅	-0.38047	0.57252	-0.01563119	1.56056698
	O ₁₃	-0.38467	0.54516	-0.01580374	1.48598948
L_3	O ₁₉	-0.37860	0.47339	-0.01657456	1.24437215
	O ₁₈	-0.38372	0.52612	-0.01679871	1.38298037

Table 5 The absolute hardness and electronegativity of acid (A), base (B), ΔN and ΔE .

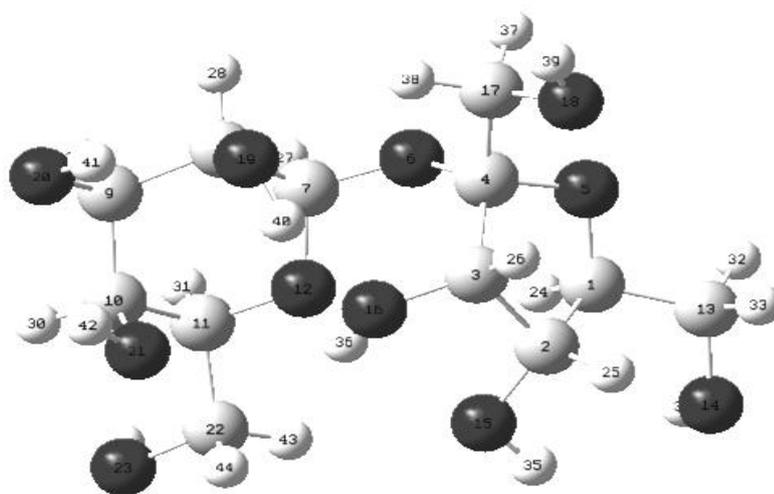
Acid	Base	η_A	η_B	χ_A	χ_B	ΔN	ΔE
CuCl_2	L_1	0.0653	0.3035	0.2877	0.1197	0.2278	-0.5197
ZnCl_2	L_1	0.2115	0.3035	0.2181	0.1197	0.0955	-0.1278
SnCl_2	L_1	0.1107	0.3035	0.2658	0.1197	0.1763	-0.3483
CuCl_2	L_2	0.0653	0.3003	0.2877	0.1176	0.2326	-0.5360
ZnCl_2	L_2	0.2115	0.3003	0.2181	0.1176	0.0981	-0.1333
SnCl_2	L_2	0.1107	0.3003	0.2658	0.1176	0.1802	-0.3619
CuCl_2	L_3	0.0653	0.2883	0.2877	0.1163	0.4849	-0.5632
ZnCl_2	L_3	0.2118	0.2883	0.2186	0.1163	0.1018	-0.1415
SnCl_2	L_3	0.1107	0.2883	0.2658	0.1163	0.1873	-0.3809



L₁: fructose



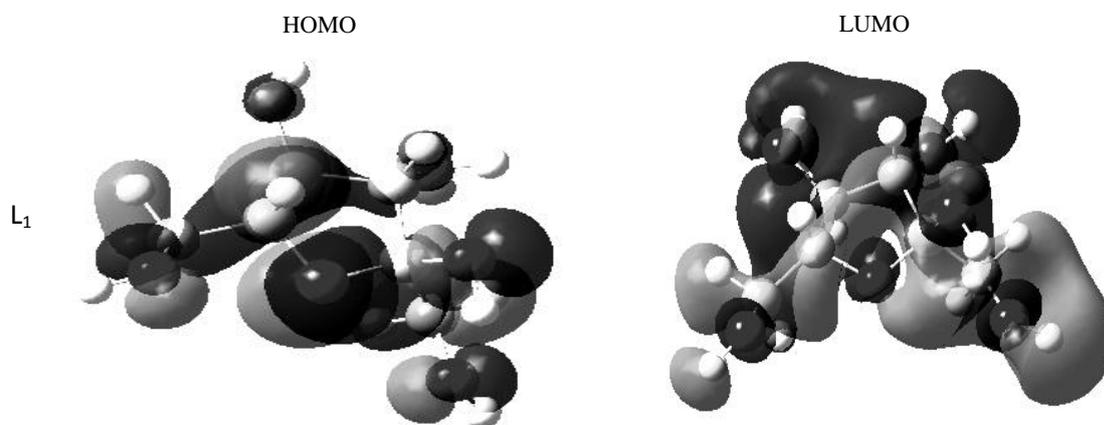
L₂: glucose



● Oxygen
● Carbon
● Hydrogen

L₃: sucrose

Fig. 1 Optimized structures of ligands L_{1,3} calculated by B3LYP/6-31G(d) with atom numbering scheme.



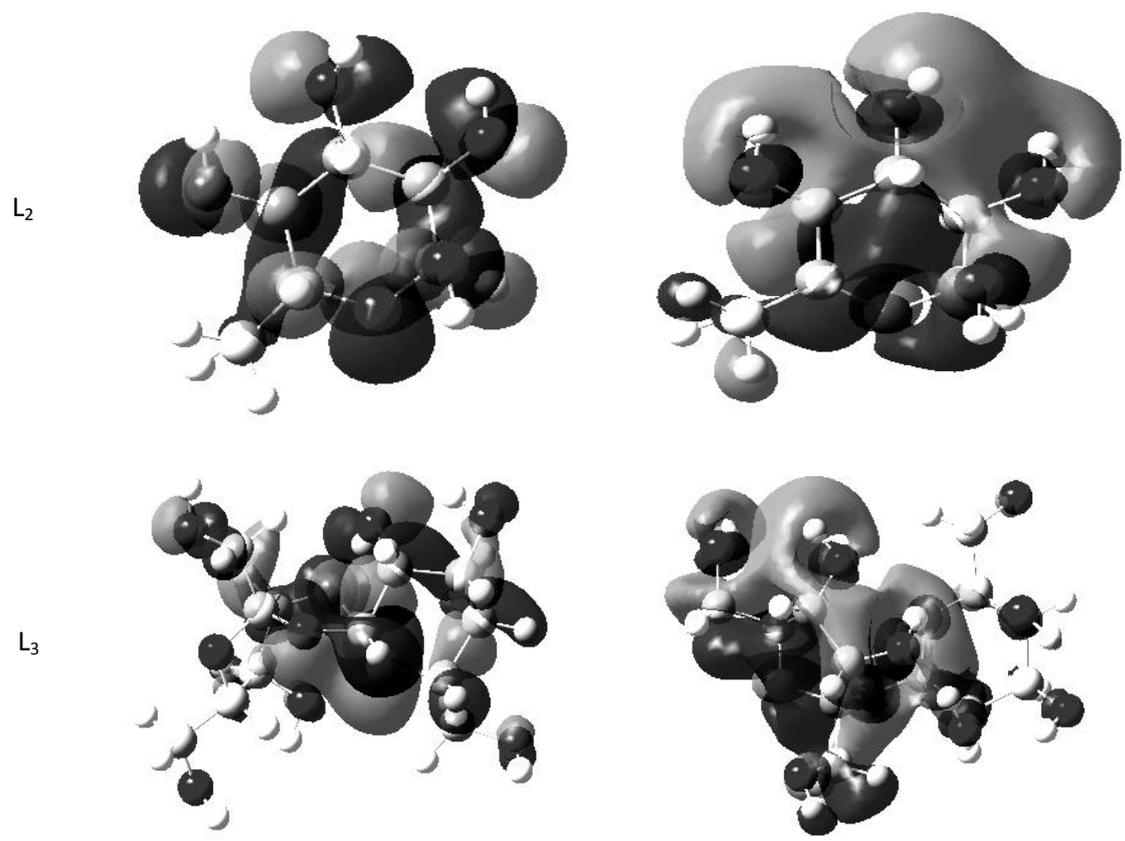
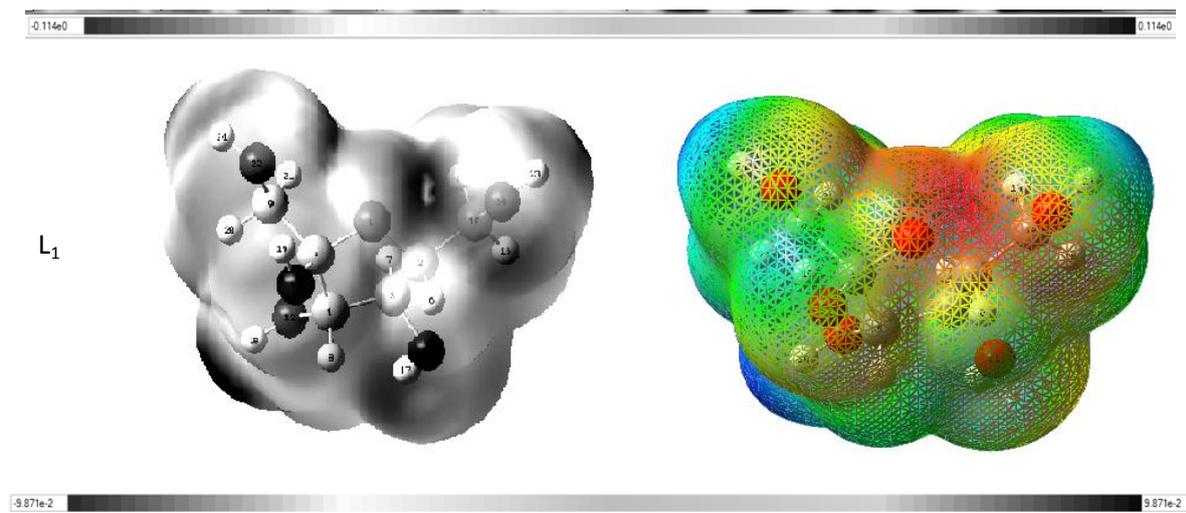


Fig. 2 The HOMO and LUMO molecular orbitals of L₁₋₃.



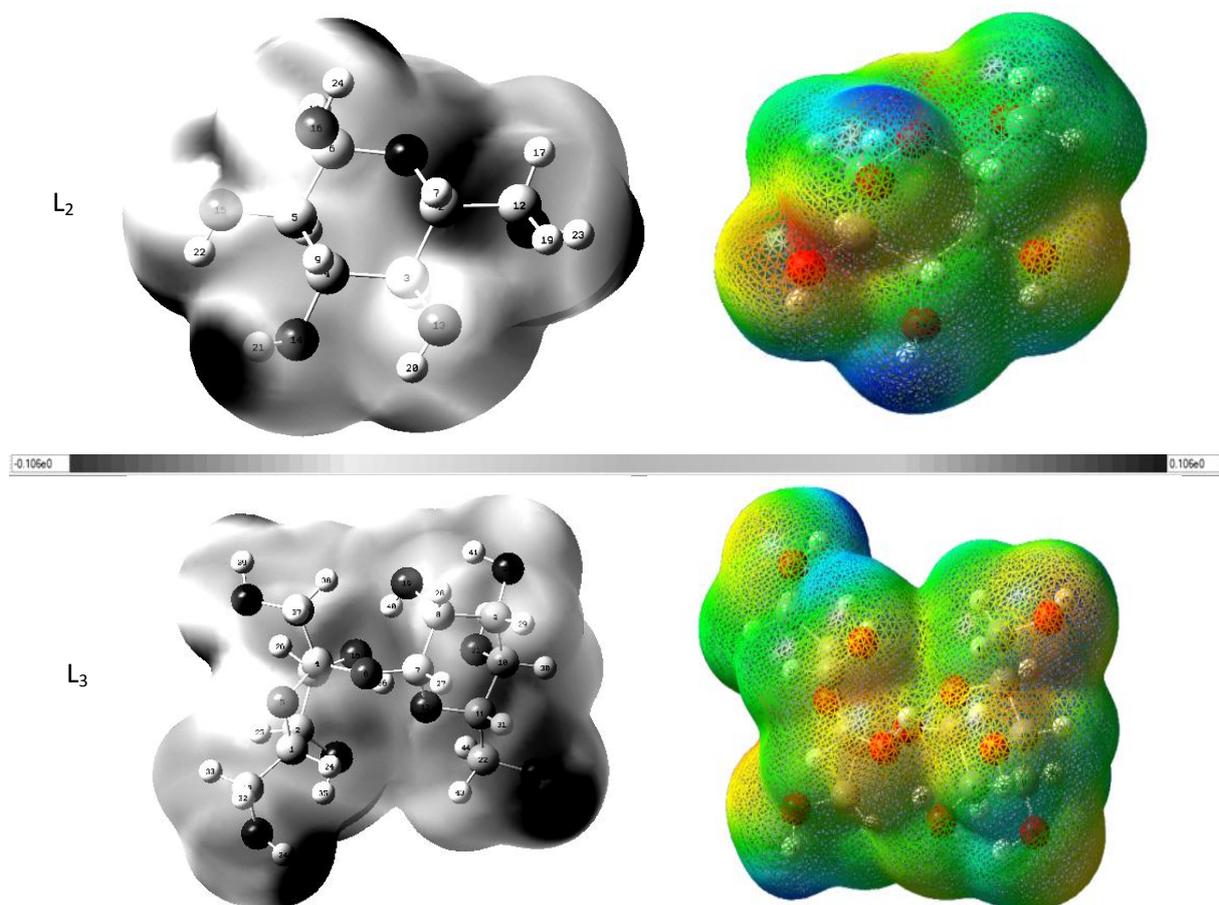


Fig. 3 Molecular electrostatic potential of L₁₋₃.

5. Conclusions

The aim of this work is to establish a comparison between the interaction of carbohydrates and metal ions. These are released from dental amalgam composing. For this, authors conducted a theoretical study by DFT to determine preferred sites attack using local indices nucleophilicity through Fukui indices. Moreover, the determination of ΔN and ΔE allowed the authors to establish a classification of stability, so the values of charge transfer (ΔN) and lowering of energy (ΔE) also indicate the same sequence of the stability of complexes formed by the donors (carbohydrates) with the acceptors (metal(II) halides), as a result, sucrose is more stable than glucose, than fructose. However, the high value of energy gap (-0.29578) showed that sucrose is the most stable ligand. On the other hand, the sequence of high stability for metal halides is in following order: $\text{CuCl}_2 > \text{SnCl}_2 > \text{ZnCl}_2$.

References

- [1] Taher, N. M.; Jabab, A. S. Al Dental Alloys. *Dent. Mater.* **2003**, *19*, 540.
- [2] Reclaru, L.; Lerf, R.; Eschler, P. Y.; Blatter, A.; Meyer, J. M. *Biomaterials* **2002**, *23*, 3479.
- [3] Horasawa, N.; Takahashi, S.; Marek, M. *Dent. Mater.* **1999**, *15*, 318.
- [4] Grosogeat, B.; Reclaru, L.; Lissac, M.; Lissac, F.; Dalard, F. *Biomaterials* **1999**, *20*, 933.
- [5] Venugopalan, R.; Lucas, L. C. *Dent. Mater.* **1998**, *14*, 165.
- [6] Reclaru, L.; Meyer, J. M. *J. Dent.* **1994**, *22*, 159.
- [7] Yang, L.; Su, Y.; Liu, W.; Jin, X.; Wu, J. Sugar Interaction with Metal Ions the Coordination Behavior of Neutral Galacitol to Ca(II) and Lanthanide Ions. *Carbohydr. Res.* **2002**, *337*, 1485-1493.
- [8] Giselle, C.; Antonio, C. S.; Marcia, L. A. T.; Ana, M. C. F. Investigations of Different Carbohydrates Anomers in Copper(II) Complexs with D-Glucose, D-Fructose, and D-Galactose by Raman and EPR Spectroscopy. *Carbohydr. Res.* **2005**, *340*, 2352-2359.
- [9] Manindrath, B.; Ayan, P. New Dinuclear Copper (II) and Zinc(II) Complexes for the Investigation of Sugar-Metal Ion Interactions. *Carbohydr. Res.* **2011**, *346*, 2075-2083.
- [10] Pearson, R. G. *Chemical Hardness*; Wiley-VCH: New York, 1997; pp 197 .
- [11] Pearson, R. G. Chemical Hardness and Density Functional Theory. *J. Chem. Soc.* **2005**, *117*, 369.
- [12] Kinraide, T. B. Improved Scales for Metal Ion Softness and Toxicity. *Environ. Toxicol. Chem.* **2009**, *28*, 525.
- [13] Savas, K.; Sultan, E. K.; Aylan, U.; Cemal, K. Effect of Some Electron Donor and Electron Acceptor Groups on Stability of Complexes According to the Principle of HSAB. *Journal in New Results in Science* **2014**, *4*, 82-89.
- [14] Mineva, T.; Russo, N. Atomic Fukui Indices and Orbital Hardnesses of Adenine, Thymine, Uracil, Guanine and Cytosine from Density Functional Computations. *J. Mol. Struct.* **2010**, *943*, 71-76.
- [15] Melin, J.; Aparicio, F.; Subramanian, V.; Galvan, M.; Chattaraj, P. K. Is the Fukui Function a Right Descriptor of Hard-Hard Interactions? *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 2487-2491.
- [16] Parr, R. G.; Donnelly, R. A.; Levy, M.; Palke, W. E. *J. Chem. Phys.* **1978**, *68*, 3801-3807.
- [17] Perdew, J. P.; Parr, R. G.; Levy, M.; Balduz, J. L. *Phys. Rev. Lett.* **1982**, *49*, 1691.
- [18] Pal, S.; Chandra, R. R. K. *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 2314.
- [19] Gosh, S. K.; Berkowitz, M. *J. Chem. Phys.* **1985**, *83*, 2976.
- [20] Yang, W.; Parr, R. G. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1985**, *82*, 6723.
- [21] Singh, D.; Ahmad, S.; Singh, P. P. *J. Mol. Struct. Theochem.* **2009**, *905*, 13.
- [22] Singh, P. P.; Kumar, P.; Srivastava, A. K. *Org. Chem.: An Indian J.* **2010**, *6(2)*, 190.
- [23] Singh, D.; Ahmad, S. *Inter. of Chem. Tech. Res.* **2011**, *3(1)*, 253.
- [24] Parr, R. G.; Pearson, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7512.
- [25] Geerlings, P.; Proft, F. De.; Langenaeker, W. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1793-1873.
- [26] Foresman, J. B.; Frisch, A. Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods. Gaussian, Inc., Pittsburg, PA (USA). *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *2*, 136 .
- [27] Quijano, M. A.; Pardav, M. P.; Cuan, A.; Romo, M. R.; Silva, G. N.; Bustamante, R. A.; et al. *Int. J. Electrochem. Sci.* **2011**, *6*, 3729-3742.
- [28] Domingo, L. R.; Chamorro, E.; Pe´rez, P. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4615
- [29] Jaramillo, P.; Domingo, L. R.; E. Chamorro, P.; Pe´rez, J. *Mol. Struct. Theochem.* **2008**, *865*, 68.
- [30] Schlegel, H. B. *J. Comput. Chem.* **1982**, *3*, 214.
- [31] Schlegel, H. B. Geometry Optimization on Potential Energy Surface. In *Modern Electronic Structure Theory*; Yarkony, D. R. Ed.; World Scientific; Singapore, **1994**.

- [32] Pe´rez, P.; Domingo, L. R.; Duque-Noreˆna, M.; Chamorro, E. *J. Mol. Struct. Theochem.* **2009**, *86*, 895.
- [33] Gazquez, J. L. Chemical Hardness Structure and Bonding. In *Chemical Hardness Structure and Bonding 80*; Sen, K. D. Ed.; Springer-Verlag: Berlin, 1993; Vol. 80, p 27.
- [34] Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B. *Gaussian 03*; Revision D.01. Gaussian, Inc.: Wallingford, 2004.
- [35] Labanowski, J. K.; Andzelm, J. W. *Density Functional Methods in Chemistry*; Springer Verlag: New York, 1991; pp 49-60.
- [36] Becke, A. D. A New Mixing of Hartree-Fock and Local Density-Functional Theories. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 1372-1377.
- [37] Reed, A. E.; Weinhold, F. *J. Chem. Phys.* **1983**, *78*, 4066.
- [38] Reed, A. E.; Weinstock, R. B.; Weinhold, F. *J. Chem. Phys.* **1985**, *83*, 735.
- [39] Fukui, K.; Yonezaw, T.; Shingu, A. Molecular Orbital Theory of Reactivity in Aromatic Hydrocarbons, *J. Chem. Phys.* **1952**, *20*, 722.
- [40] Humberto-Mendoza, H. L.; Rios, R. C. H. Chemical Reactivity of Atrazine Employing the Fukui Function. *J. Mex. Chem. Soc.* **2011**, *55*(3), 142.
- [41] Musa, A. Y.; Kadhum, A. H.; Mohamad, A. B.; Rohoma, A. B.; Mesmari, H. *J. Mol. Struct.* **2010**, *233*, 969.
- [42] Gece, G.; Bilgic, S. *Corros. Sci.* **2009**, *51*, 1876.
- [43] Fleming, I. *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*; John Wiley & Sons: New York, 1976.
- [44] Scrocco, E.; Tomasi, J. *Adv. Quantum Chem.* **1979**, *11*, 115.
- [45] Luque, F. J.; Lopez, J. M.; Orozco, M. *Theo. Chem. Acc.* **2000**, *103*, 343.
- [46] Singh, R. K.; Suresh, K. V.; Prabhu, D. S. DFT Based Study of Interaction between Frontier Orbitals of Transition Metal Halides and Thioamides. *Int. J. of Chem. Tech. Res.* **2011**, *3*(3), 1571-1579.
- [47] Singh, P. P.; Mishra, G.; Tanmya, V. Charge Transfer and Lowering of Energy in Donor Acceptor Interaction. *Int. J. of Chem. Tech. Res.* **2011**, *1*, 96-107.
- [48] Ribiero, A. C. F.; Estesio, M. A.; Lobo, V. M. M.; Valante, A. J. M.; Simoes, S. M. M.; Sobral, A. J. F. N.; et al. Interaction of Copper (II) Chloride with Sucrose, Glucose, and Fructose in Aqueous Solution. *J. Mol. Struct.* **2007**, *826*, 113-119.

Résumé

Les interactions entre les sucres et les ions métalliques libérés par les amalgames dentaires qui peuvent avoir lieu au sein de la cavité buccale sont régis par des mécanismes de complexations. La connaissance et la compréhension de ces interactions permet de prévoir la toxicité et d'éviter certains problèmes liés à la corrosion. L'étude de ces interactions a été menée par des méthodes expérimentales (IR-TF, ^{13}C , UV-Visible et DRX sur poudre) et méthodes de modélisation moléculaires (approche théorique par DFT et le Docking moléculaire). Le résultat de cette étude montre que le saccharose et le maltose présente chacun une forte interaction avec le cuivre vis à vis d'autres métaux. Par ailleurs les disaccharides sont de bons candidats dans la formation de complexes stables par rapport aux monosaccharides, probablement cela est du aux nombreuses liaisons hydrogènes.

Mots clés : Sucres, métaux, interaction, DFT, Analyses spectroscopiques, Docking moléculaire.

Abstract

The interactions between the sugars and the metal ions released by the mercury amalgams which can take place within the oral cavity are governed by mechanisms of complexations. The knowledge and the comprehension of these interactions make it possible to envisage toxicity and to avoid certain problems involved in corrosion. The study of these interactions was undertaken by experimental methods

(IRTF, ^{13}C , UV-Visible and DRX on powder) and molecular methods of modeling (theoretical approach by DFT and molecular Docking). The result of this study shows that the saccharose and the maltose present each one a strong interaction with copper with respect to other metals. In addition disaccharides are good candidates in the formation of stable complexes compared to monosaccharides, probably that is with the many hydrogen bonds.

Key words: Sugars, metals, interaction, DFT, Spectroscopic analyses, molecular Docking.

ملخص

التفاعلات الموجودة بين السكريات والمعادن الأيونية الناتجة عن حشو الأسنان الذي يوجد داخل تجويف الفم تحكمها آليات التركيب بفضل معرفة و فهم هذه التفاعلات يمكننا من تفادي خطر التسمم و تجنب مشاكل التآكل دراسة هذه التفاعلات أجريت بطريقة تجريبية (أشعة تحت الحمراء، الفوق البنفسجية- المرئية) وطريقة النمذجة الجزيئية (المنهج النظري، الإلتحام الجزيئي) نتائج هذا العمل أظهرت أن سكر السكروز والملتوز يظهران تفاعل قوي مع النحاس مقارنة بالمعادن الأخرى. و من جهة أخرى السكريات الثنائية أثبتت أنها أكثر حظا في صنع المركبة الثابتة بالنسبة للسكريات الأحادية وهذا راجع احتمالا إلى وجود كثرة الروابط الهيدروجينية

كلمات البحث: السكريات، المعادن، التفاعل، التحليل الطيفي،

الإلتحام الجزيئي

